

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

PREVYMIS 240 mg filmtabletta  
PREVYMIS 480 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

PREVYMIS 240 mg filmtabletta

240 mg letermovirt tartalmaz filmtablettánként.

PREVYMIS 480 mg filmtabletta

480 mg letermovirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

4 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) 240 mg-os filmtablettánként.  
6,4 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) 480 mg-os filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta)

PREVYMIS 240 mg filmtabletta

16,5 mm × 8,5 mm méretű, sárga színű, ovális tablettá, az egyik oldalán „591” mélynyomású jelöléssel, a másik oldalán vállalati logóval ellátva.

PREVYMIS 480 mg filmtabletta

21,2 mm × 10,3 mm méretű, rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború tablettá, az egyik oldalán „595” mélynyomású jelöléssel, a másik oldalán vállalati logóval ellátva.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A PREVYMIS a cytomegalovírus (CMV) reaktiváció és betegség profilaxisára javallott allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) részesült, CMV-szeropozitív [R+] felnőttek számára.

A PREVYMIS a CMV-betegség profilaxisára javallott olyan CMV-szeronegatív felnőtt transzplantáltaknál, akik CMV-szeropozitív donortól [D+/R-] származó vesét kaptak.

A vírusellenes szerek megfelelő alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatást figyelembe kell venni.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A PREVYMIS-kezelést az allogén haemopoeticus őssejt átültetésben vagy veseátültetésben részesült betegek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

## Adagolás

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz (240 mg és 480 mg) formájában is elérhető.

A PREVYMIS tabletták és a koncentrátum oldatos infúzióhoz a kezelőorvos megítélése szerint helyettesíthető egymással, dózismódosításra nincs szükség.

A PREVYMIS ajánlott dózisa egy darab 480 mg-os tablettá naponta egyszer.

### *HSCT*

A PREVYMIS-kezelést a HSCT után kell megkezdeni. A PREVYMIS-kezelés megkezdhető a transzplantáció napján, illetve legkésőbb 28 nappal a HSCT után. A PREVYMIS-kezelés megkezdhető a graft megtapadás előtt és után is. A PREVYMIS-szel végzett profilaxist a HSCT-t követő 100 napon át folytatni kell.

A HSCT-t követően tartósan, 100 napnál hosszabban alkalmazott PREVYMIS-szel végzett profilaxis előnyös hatású lehet néhány, a késői CMV-reaktiváció tekintetében magas kockázatú betegnél (lásd 5.1 pont). A PREVYMIS 200 napnál tovább tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát klinikai vizsgálatokban nem értékelték.

### *Veseátültetés*

A PREVYMIS-kezelést a transzplantáció napján, de legkésőbb 7 nappal a vesetranszplantáció után el kell kezdeni és a transzplantációt követően 200 napon át folytatni kell.

### *Dózismódosítás*

A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazása esetén a PREVYMIS dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

- A PREVYMIS-kezelés elkezdése után megkezdett ciklosporin-kezelés esetén a PREVYMIS következő dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni.
- A PREVYMIS-kezelés elkezdése után leállított ciklosporin-kezelés esetén a PREVYMIS következő dózisát naponta egyszer 480 mg-ra kell emelni.
- A magas ciklosporin-szintek miatt átmenetileg megszakított ciklosporin-kezelés esetén nincs szükség a PREVYMIS dózisának módosítására.

### *Kihagyott dózis*

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha kihagyják a PREVYMIS egy dózisát, vegyék azt be, amint eszükbe jut. Ha a következő dózis bevitelének idejéig nem jut eszükbe, a kihagyott dózist nem szabad utólag bevenni, és a szokásos adagolásra kell visszatérni. A betegeknek a következő bevételkor nem szabad kétszeres dózist bevenniük vagy az előírt dózisonál többet bevenniük.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

A PREVYMIS életkor alapján történő dózismódosítására nincs szükség (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

A PREVYMIS dózismódosítására az enyhétől (Child–Pugh A stádium) közepesen súlyosig (Child–Pugh B stádium) terjedő májkárosodás alapján nincs szükség. A PREVYMIS nem ajánlott súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegek részére (lásd 5.2 pont).

### *Egyszerre fennálló máj- és vesekárosodás*

A PREVYMIS alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél a közepesen súlyos májkárosodás közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodással társul (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

A PREVYMIS dózismódosítása nem ajánlott enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. ESRD-ben (end stage renal disease, végstádiumú vesebetegség) szenvedő,

dializált vagy dialízisben nem részesülő betegeknél az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás. ESRD-ben szenvedő betegeknél a hatásosságot és biztonságosságot nem bizonyították.

#### *Gyermekek és serdülők*

A PREVYMIS biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egészben kell lenyelni, és étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni. A tablettát nem szabad eltörni, összetörni vagy szétrágni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Pimoziddal történő együttes alkalmazás (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ergot-alkaloidokkal történő együttes alkalmazás (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Közönséges orbáncfüvel (*Hypericum perforatum*) történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A letermovir ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor:

a dabigatránnal, atorvasztatinnal, szimvasztatinnal, rozuvasztatinnal vagy pitavasztatinnal történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### A CMV-DNS monitorozása HSCT-ben részesült recipienseknél

Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban (P001) a negatív CMV-DNS teszteredménnyel rendelkező, HSCT-ben részesült betegeknél a letermovir biztonságosságát és hatásosságát a profilaxis megkezdése előtt állapították meg. A CMV-DNS-t a transzplantációt követő 14. hétig hetente, majd ezt követően a 24. hétig minden második héten monitorozták. Klinikailag jelentős CMV-DNS vérszint (DNAemia) vagy megbetegedés esetén a letermovir profilaxist leállították, és standard, preemptív terápiát (PET) vagy kezelést kezdtek meg. Azoknál a letermovir profilaxist megkezdő betegeknél, akiknél a CMV-DNS teszt később pozitív eredményt mutatott, a profilaxis akkor folytatódhatott, ha a preemptív terápia kritériumai nem teljesültek (lásd 5.1 pont).

#### Mellékhatások vagy csökkent terápiás hatás kockázata gyógyszer-interakciók miatt

A PREVYMIS és bizonyos gyógyszerek együttes alkalmazása ismert vagy potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókhoz vezethet. Ezek némelyike eredményezhet:

- az együttesen alkalmazott gyógyszerek vagy a letermovir nagyobb expozíciójából eredő, klinikailag jelentős lehetséges mellékhatásokat.
- az együttesen alkalmazott gyógyszer plazmakoncentrációinak jelentős csökkenését, ami az együttesen alkalmazott gyógyszer csökkent terápiás hatásához vezethet.

Az 1. táblázatban találhatóak az ismert vagy potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciók megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó információk, beleértve az adagolásra vonatkozó ajánlásokat is (lásd 4.3 és 4.5 pont).

#### Gyógyszerinterakciók

A PREVYMIS körültekintéssel alkalmazandó szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerekkel (pl. alfentanil, fentanil és kinidin), mivel az együttes alkalmazás a CYP3A szubsztrátok plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Szoros monitorozás és/vagy az együttesen alkalmazott CYP3A szubsztrátok dózisének módosítása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Általában a ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz fokozott monitorozása ajánlott a letermovir-kezelés megkezdését és annak leállítását követő első 2 hét során (lásd 4.5 pont), valamint 2 hétig a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követően.

A letermovir az enzimek és transzporterek közepesen erős induktora. Az indukció néhány metabolizált és transzportált gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenését idézheti elő (lásd 4.5 pont). Emiatt a vorikonazol terápiás gyógyszer-szint-monitorozása ajánlott. A dabigatrán csökkent hatásosságának kockázata miatt kerülendő a dabigatrán együttes alkalmazása.

A letermovir növelheti az OATP1B1/3 által transzportált gyógyszerek plazmakoncentrációját, például sok sztatinét (lásd 4.5 pont és 1. táblázat).

#### Segédanyagok

A PREVYMIS laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Általános információk a különböző letermovir kezelési tervek közötti expozíciós különbségekről:

-A letermovir becsült plazmaexpozíciója az alkalmazott adagolási rend függvényében változó (lásd a táblázatot az 5.2 pontban). Emiatt a letermovirra vonatkozó gyógyszerinterakciók klinikai következményei függenek az alkalmazott letermovir kezelési rendtől, valamint attól, hogy a letermovirt ciklosporinnal kombinálják vagy sem.

-A ciklosporin és a letermovir kombinációja az önmagában alkalmazott letermovirhoz képest az együttesen adott gyógyszerekre gyakorolt kifejezettebb vagy további hatásokat eredményezhet (lásd 1. táblázat).

#### Egyéb gyógyszerek hatása a letermovirra

A letermovir *in vivo* eliminációs útvonalai az epén keresztül történő kiürülés és a glükuronidáció. Ezeknek az útvonalaknak a relatív jelentősége ismeretlen. Mindkét eliminációs útvonal a hepatocytákba történő aktív felvétellel jár az OATP1B1/3 hepaticus felvétel transzportereken keresztül. A felvételt követően a letermovir glükuronidációját az UGT1A1 és UGT1A3 mediálja. Úgy tűnik, hogy a P-gp- és a BCRP-mediált efflux hatással van a letermovirra a májban és a belekben is (lásd 5.2 pont).

#### Gyógyszermetabolizáló enzimek vagy transzporterek induktorai

Nem javasolt a PREVYMIS együttes alkalmazása (ciklosporinnal kombinációban vagy anélkül) erős és közepesen erős (pl.: P-gp) transzporterinduktorokkal és/vagy (pl: UGT) enziminduktorokkal, mivel ez szubterápiás letermovir-expozíciót eredményezhet (lásd 1. táblázat).

-Az erős induktorok közé tartozik a rifampicin, a fenitoin, a karbamazepin, a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), a rifabutin és a fenobarbitál.

-A közepesen erős induktorok közé tartozik a tioridazin, a modafinil, a ritonavir, a lopinavir, az efavirenz és az etravirin.

Rifampicinnel történő együttes alkalmazás a letermovir plazmakoncentrációinak kezdeti, klinikailag nem jelentős emelkedését okozta (az OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlása miatt), amit klinikailag releváns csökkenés követett a letermovir plazmakoncentrációiban (a P-gp/UGT indukálása miatt) a rifampicin-adagolás folytatása során (lásd 1. táblázat).

## Egyéb készítmények letermovirra gyakorolt további hatásai, amelyek a ciklosporinnal történő együttes alkalmazáskor jelentősek

### *OATP1B1- vagy 3-inhibitorok*

A PREVYMIS együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek OATP1B1/3 transzporterek gátlói, emelkedett letermovir plazmakoncentrációkat eredményezhet. A PREVYMIS ciklosporinnal (erős OATP1B1/3 gátló) történő együttes alkalmazásakor, a PREVYMIS ajánlott dózisa 240 mg naponta egyszer (lásd 1. táblázat, valamint 4.2 és 5.2 pont). Körültekintően kell eljárni az egyéb OATP1B1/3-inhibitorok ciklosporinnal kombinált letermovirral történő együttes alkalmazásakor. -Az OATP1B1-inhibitorok közé tartozik például a gemfibrozil, az eritromicin, a klaritromicin és számos proteáz-inhibitor (atazanavir, szimeprevir).

### *P-gp/BCRP-inhibitorok*

Az *in vitro* eredmények azt mutatják, hogy a letermovir a P-gp/BCRP szubsztrátja. Nem voltak klinikailag jelentősek azok a változások, amelyek az itraconazol általi P-gp/BCRP gátlás miatt következtek be a letermovir plazmakoncentrációkban.

## A letermovir hatása egyéb gyógyszerekre

### *Gyógyszerek, amelyek elsősorban metabolizmuson keresztül eliminálódnak vagy amelyekre hatással van az aktív transzport*

A letermovir *in vivo* enzimek és transzporterek általános induktora. Amennyiben egy bizonyos enzim vagy transzporter gátlása nem következik be (lásd alább), indukció várható. Emiatt a letermovir potenciálisan csökkent plazmaexpozíciót, és esetleg az együttesen alkalmazott, főleg metabolizmuson keresztül vagy aktív transzport által kiürülő gyógyszerek csökkent hatásosságát idézheti elő.

Az indukciós hatás mértéke függ a letermovir alkalmazási módjától, valamint a ciklosporinnal történő együttes alkalmazástól. A teljes indukciós hatás a letermovir-kezelés 10–14. napja után várható. Egy bizonyos érintett gyógyszer dinamikus egyensúlyi állapotának eléréséhez szükséges idő szintén befolyásolja a plazmakoncentrációkra gyakorolt teljes hatás eléréséhez szükséges időt.

*In vitro* a letermovir a CYP3A, a CYP2C8, a CYP2B6, a BCRP, az UGT1A1, az OATP2B1 és az OAT3 inhibitora *in vivo* jelentős koncentrációknál. Rendelkezésre állnak a CYP3A4-re, a P-gp-re, az OATP1B1/3-ra és ezen kívül a CYP2C19-re gyakorolt nettó hatást értékelő *in vivo* vizsgálatok. Az egyéb felsorolt enzimekre és transzporterekre gyakorolt *in vivo* nettó hatás nem ismert. A részletes információkat lásd alább.

Nem ismert, hogy a letermovir hatással lehet-e a piperacillin/tazobaktám-, amfotericin B- és mikafungin-expozícióra. A letermovir és e gyógyszerek közötti potenciális interakciót nem vizsgálták. Az indukció miatt csökkent expozíció elméleti kockázata fennáll, azonban a hatás mértéke, és ezáltal a klinikai jelentősége jelenleg ismeretlen.

### *A CYP3A által metabolizált gyógyszerek*

A letermovir *in vivo* a CYP3A közepesen erős inhibitora. A PREVYMIS szájon át alkalmazott midazolámmal (egy CYP3A szubsztrát) történő együttes alkalmazása 2–3-szorosan emelkedett midazolám plazmakoncentrációkat eredményez. A PREVYMIS együttes alkalmazása a kombinációban adott CYP3A szubsztrátok plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős mértékű emelkedését eredményezheti (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

-Ilyen gyógyszerek például bizonyos immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz), a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok és az amiodaron (lásd 1. táblázat). A pimoizid és az ergot-alkaloidok ellenjavalltak (lásd 4.3 pont).

A CYP3A gátló hatásának mértéke függ a letermovir alkalmazási módjától, valamint a ciklosporinnal történő együttes alkalmazástól.

Az időfüggő gátlás és az egyidejű indukció miatt lehet, hogy nettó enzimgátló hatás csak a 10–14. nap után érhető el. Egy bizonyos érintett gyógyszer dinamikus egyensúlyi állapotának eléréséhez

szükséges idő befolyásolja a plazmakoncentrációkra gyakorolt teljes hatás eléréséhez szükséges időt is. A kezelés befejezésekor a gátló hatás megszűnése 10–14 napot vesz igénybe. Ha monitorozást alkalmaznak, ez a letermovir-kezelés megkezdését és annak leállítását követő első 2 hét során ajánlott (lásd 4.4 pont), valamint 2 hétig a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követően is.

#### *Az OATP1B1/3 által transzportált gyógyszerek*

A letermovir az OATP1B1/3 transzporterek gátlója. A PREVYMIS alkalmazása az együttesen alkalmazott OATP1B1/3 szubsztrát gyógyszerek plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős mértékű emelkedését eredményezheti.

-Ilyen gyógyszerek például a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, a fexofenadin, a repaglinid és a gliburid (lásd 1. táblázat). A ciklosporin nélkül alkalmazott letermovir-kezelési rendekkel összehasonlítva az intravénás alkalmazást követően kifejezettebb a hatás, mint szájon át adott letermovirnál.

A PREVYMIS ciklosporinnal (egy potens OATP1B1/3-inhibitor) történő együttes alkalmazásakor az OATP1B1/3 gátlás mértéke az együttesen alkalmazott gyógyszereknél valószínűleg nagyobb. Ezt figyelembe kell venni a letermovir kezelési rendjének megváltoztatásakor egy OATP1B1/3 szubsztráttal történő kezelés során.

#### *A CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 által metabolizált gyógyszerek*

A PREVYMIS együttes alkalmazása vorikonazollal (egy CYP2C19 szubsztrát) jelentősen csökkent vorikonazol plazmakoncentrációkat eredményez, ami azt mutatja, hogy a letermovir indukálja a CYP2C9-et. Várhatóan a CYP2C9 szintén indukálódik. A letermovir csökkentheti a CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 szubsztrátok expozícióját, amely ezek terápiásnál alacsonyabb vérszintjéhez vezethet.

-Ilyen gyógyszerek például a warfarin, a vorikonazol, a diazepam, a lanzoprazol, az omeprazol, az ezomeprazol, a pantoprazol, a tilidin és a tolbutamid (lásd 1. táblázat).

A hatás várhatóan kevésbé kifejezett a ciklosporin nélkül szájon át adott letermovirnál, mint a ciklosporinnal vagy anélkül intravénásan adott letermovirnál vagy a ciklosporinnal szájon át alkalmazott letermovirnál. Ezt egy CYP2C9 vagy egy CYP2C19 szubsztráttal történő kezelés alatt a letermovir kezelési rendjének megváltoztatásakor figyelembe kell venni. Lásd még fent az indukcióról szóló általános információkat az interakciók időtartamával kapcsolatban.

#### *A CYP2C8 által metabolizált gyógyszerek*

A letermovir *in vitro* gátolja a CYP2C8-at de indukciós potenciálja alapján indukálhatja is a CYP2C8-at. Az *in vivo* nettó hatás ismeretlen.

-A főleg CYP2C8 által eliminált gyógyszerre példa a repaglinid (lásd 1. táblázat). A repaglinid és a ciklosporinnal vagy anélkül adott letermovir együttes alkalmazása nem ajánlott.

#### *A bélben a P-gp által transzportált gyógyszerek*

A letermovir az intestinalis P-gp induktora. A PREVYMIS alkalmazása az olyan együttesen alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációinak klinikailag jelentős csökkenéséhez vezethet, amelyeket a bélben főként a P-gp transzportál. Ilyen például a dabigatrán és a szofoszbuvir.

#### *A CYP2B6, UGT1A1 által metabolizált vagy a BCRP vagy OATP2B1 által transzportált gyógyszerek*

A letermovir *in vivo* egy általános induktor, azonban megfigyelték azt is, hogy *in vitro* a CYP2B6-ot, az UGT1A1-et, a BCRP-t és az OAT2B1-et gátolja. Az *in vivo* nettó hatás ismeretlen. Emiatt a letermovirral történő együttes alkalmazáskor emelkedhet vagy csökkenhet az olyan gyógyszerek plazmakoncentrációja, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai. Ajánlott lehet a további monitorozás. Olvassa el az ilyen készítmények alkalmazási előírását.

-A CYP2B6 által metabolizált gyógyszerek közé tartozik például a bupropion.

-Az UGT1A1 által metabolizált gyógyszerek például a raltegravir és a dolutegravir.

-A BCRP által transzportált gyógyszerek közé tartozik például a rozuvasztatin és a szulfaszalazin.

-Az OATP2B1 által transzportált gyógyszer például a celiprolol.

### *Az OAT3 vesetranszporter által transzportált gyógyszerek*

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a letermovir az OAT3 inhibitora, tehát a letermovir *in vivo* OAT3-inhibitor lehet. Az OAT3 által transzportált gyógyszerek plazmakoncentrációja megnövekedhet.

-Az OAT3 által transzportált gyógyszerek közé tartozik például a ciprofloxacín, a tenofovir, az imipenem és a cilasztatin.

### Általános információk

Amennyiben a PREVYMIS-szel történő kezelés miatt az együttesen alkalmazott gyógyszerek dózismódosítására kerül sor, az adagolást a PREVYMIS-szel történő kezelés befejezését követően vissza kell állítani. A dózismódosítás az alkalmazási mód vagy az immunuszuppresszáns váltásakor is szükséges lehet.

Az 1. táblázat tartalmazza a megállapított vagy a lehetséges, klinikailag jelentős gyógyszerinterakciók felsorolását. Az ismertett gyógyszerinterakciók a PREVYMIS-szel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy olyan várható gyógyszerinterakciók, amelyek a PREVYMIS-szel összefüggésben fordulhatnak elő (lásd 4.3, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

**1. táblázat: Interakciók és az adagolásra vonatkozó ajánlások egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazáskor. Megjegyzés: a táblázat nem teljeskörű, de a klinikailag jelentős interakciókra példákat hoz. Lásd a gyógyszerinterakciókról szóló általános információkat is fent.**

Amennyiben másként nincs feltüntetve, az interakciós vizsgálatokat ciklosporin nélkül adott, szájon át alkalmazott letermovirral végezték. Kérjük figyelembe venni, hogy az interakciós potenciál és a klinikai következmények eltérőek lehetnek, attól függően, hogy a letermovir szájon át vagy intravénásan van-e adagolva, és, hogy ciklosporinnal együttesen kerül-e alkalmazásra. Az alkalmazási mód megváltoztatásakor vagy az immunuszuppresszáns váltásakor vissza kell térni az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokra.

Együttesen alkalmazott gyógyszer	A koncentrációra gyakorolt hatás <sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C <sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)	A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>Antibiotikumok</b>		
nafcillin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A nafcillin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és nafcillin együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Gomba elleni készítmények</b>		
flukonazol (400 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg egyszeri dózis)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Dinamikus egyensúlyi állapotban az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Dózismódosítás nem szükséges.



<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
itrakonazol (200 mg naponta egyszer <i>per os</i> )/letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dózismódosítás nem szükséges.
pozakonazol <sup>‡</sup> (300 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg naponta)	↔ pozakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dózismódosítás nem szükséges.
vorikonazol <sup>‡</sup> (200 mg naponta kétszer)/letermovir (480 mg naponta)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 indukció)	Amennyiben együttes alkalmazásra van szükség, a vorikonazol terápiás gyógyszer-szint-monitorozása (TDM, therapeutic drug monitoring) javasolt a letermovir-kezelés megkezdését vagy annak leállítását követő első 2 hét során, valamint a letermovir vagy az immunszuppresszáns alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.
<b>Mikobaktérium elleni szerek</b>		
rifabutin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukálás)	A rifabutin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és rifabutin együttes alkalmazása nem javasolt.
rifampicin		
(600 mg egyszeri dózis <i>per os</i> /letermovir (480 mg egyszeri dózis <i>per os</i> )	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás)	
(600 mg egyszeri adag intravénásan)/letermovir (480 mg egyszeri adag <i>per os</i> )	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás)	A rifampicin többszöri dózisa csökkenti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és rifampicin együttes alkalmazása nem javasolt.
(600 mg naponta egyszer <i>per os</i> /letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Összesen: OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás, ill. P-gp/UGT indukció)	

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
(600 mg naponta egyszer <i>per os</i> (24 órával rifampicin után) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT indukció)	
<b>Antipszichotikumok</b>		
tioridazin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A tioridazin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és tioridazin együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Endothelin-receptor-antagonisták</b>		
bozentán	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A bozentán csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és bozentán együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Vírusellenes szerek</b>		
aciklovir <sup>‡</sup> (400 mg egyszeri dózis) /letermovir (480 mg naponta)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dózismódosítás nem szükséges.
valaciklovir	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ valaciklovir	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Gyógynövénytartalmú készítmények</b>		
Közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A közönséges orbáncfű csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és közönséges orbáncfű tartalmú készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt.
<b>HIV-ellenes gyógyszerek</b>		
efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir (P-gp/UGT indukció)  ↑ vagy ↓ efavirenz (CYP2B6 gátlás vagy indukció)	Az efavirenz csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	Ezek a vírusellenes szerek csökkenthetik a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és ezen vírusellenes szerek együttes alkalmazása nem javasolt.

Együttesen alkalmazott gyógyszer	A koncentrációra gyakorolt hatás <sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C <sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)	A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok</b>		
atorvasztatin <sup>‡</sup> (20 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↑ atorvasztatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 gátlás)	A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell. Az atorvasztatin dózisa nem haladhatja meg a naponta 20 mg-ot a PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazáskor <sup>#</sup> .  Bár nem vizsgálták, a PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor az atorvasztatin plazmakoncentrációkban bekövetkezett emelkedés mértéke várhatóan magasabb, mint az önmagában alkalmazott PREVYMIS mellett. Ciklosporinnal együtt adott PREVYMIS mellett az atorvasztatin alkalmazása ellenjavallt.
szimvasztatin, pitavasztatin, rozuvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok  (CYP3A OATP1B1/3 gátlás)	A letermovir jelentősen emelheti e sztatinok plazmakoncentrációját. A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazás nem javasolt.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor ellenjavallt ezeket a sztatinokat adni.
fluvasztatin, pravasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok  (OATP1B1/3 és/vagy BCRP gátlás)	A letermovir emelheti a sztatin plazmakoncentrációkat.  A PREVYMIS és e sztatinok együttes alkalmazásakor szükség lehet a sztatinok dózismódosítására <sup>#</sup> . A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor nem javasolt a pravasztatin adása, míg a fluvasztatin esetében szükség lehet a dózismódosításra <sup>#</sup> . A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Immunszuppresszánsok</b>		
ciklosporin (50 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A gátlás)	A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a PREVYMIS dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 és 5.1 pont).
ciklosporin (200 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 gátlás)	A ciklosporin teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a ciklosporin dózisát ennek megfelelően kell módosítani <sup>#</sup> .
mikofenolát-mofetil (1 g egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↔ mikofénolsav AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dózismódosítás nem szükséges.
szirolimusz <sup>‡</sup> (2 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg naponta)	↑ szirolimusz AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A gátlás)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A szirolimusz teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a szirolimusz dózisát ennek megfelelően kell módosítani <sup>#</sup> . A szirolimusz koncentrációk gyakori monitorozása ajánlott a ciklosporin PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásának megkezdésekor vagy befejezésekor.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor olvassa el a szirolimusz alkalmazási előírásában is a szirolimusz ciklosporinnal történő együttes alkalmazására vonatkozó, specifikus adagolási ajánlásokat.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a szirolimusz koncentrációk emelkedésének mértéke nagyobb lehet, mint a csak PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásakor.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
takrolimusz (5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↑ takrolimusz AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A gátlás)	A takrolimusz teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a takrolimusz dózisát ennek megfelelően kell módosítani #.
takrolimusz (5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (80 mg naponta kétszer)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
etinilösztadiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgesztrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb szisztémásan ható orális fogamzásgátló szteroidok	A fogamzásgátló szteroidok ↓ kockázata	A letermovir csökkentheti az egyéb orális fogamzásgátló szteroidok plazmakoncentrációját, és ezáltal befolyásolja hatásosságukat. A megfelelő fogamzásgátló hatás szájon át adott fogamzásgátlóval való biztosítása érdekében EE és LNG tartalmú készítményeket kell választani.
<b>Antidiabetikus gyógyszerek</b>		
repaglinid	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ vagy ↓ repaglinid  (CYP2C8 indukció, CYP2C8 és OATP1B gátlás)	A letermovir emelheti vagy csökkentheti a repaglinid plazmakoncentrációját. A nettó hatás nem ismert.  Az együttes alkalmazás nem javasolt.  A ciklosporin további OATP1B gátlása miatt a PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a repaglinid plazmakoncentrációk várhatóan emelkednek. Az együttes alkalmazás nem javasolt#.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
gliburid	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ gliburid  (OATP1B1/3 gátlás CYP3A gátlás, CYP2C9 indukció)	A letermovir emelheti a gliburid plazmakoncentrációját.  A glükózkoncentrációk gyakori monitorozása ajánlott a letermovir-kezelés megkezdését vagy annak leállítását követő első 2 hét során, valamint a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor olvassa el a gliburid alkalmazási előírásában is a specifikus adagolási ajánlásokat.
<b>Antiepileptikus gyógyszerek (lásd az általános információkat is)</b>		
karbamazepin, fenobarbitál	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A karbamazepin és a fenobarbitál csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és karbamazepin vagy fenobarbitál együttes alkalmazása nem javasolt.
fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)  ↓ fenitoin  (CYP2C9/19 indukció)	A fenitoin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját.  A letermovir csökkentheti a fenitoin plazmakoncentrációját.  A PREVYMIS és fenitoin együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Orális antikoagulánsok</b>		
warfarin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ warfarin  (CYP2C9 indukció)	A letermovir csökkentheti a warfarin plazmakoncentrációját.  A Nemzetközi Normalizált Arányt (INR) gyakran monitorozni kell a warfarin PREVYMIS-kezeléssel történő együttes alkalmazása alatt <sup>#</sup> . Monitorozás ajánlott a letermovir-kezelés megkezdését vagy annak leállítását követő 2 hét során, valamint a letermovir vagy az immunszuppresszáns alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
dabigatrán	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ dabigatrán  (intestinalis P-gp-indukció)	A letermovir csökkentheti a dabigatrán plazmakoncentrációját és csökkentheti a dabigatrán hatásosságát. A dabigatrán csökkent hatásosságának kockázata miatt kerülendő a dabigatrán együttes alkalmazása.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a dabigatrán adása ellenjavallt.
<b>Nyugtatók</b>		
midazolám (1 mg egyszeri dózis intravénásan)/ letermovir (240 mg naponta egyszer <i>per os</i> )  midazolám (2 mg egyszeri dózis <i>per os</i> )/ letermovir (240 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↑ midazolám intravénásan: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  <i>per os</i> : AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A gátlás)	A légzésdepressziót és/vagy az elhúzódó szedációt szoros klinikai monitorozás alatt kell tartani a PREVYMIS midazolámmal történő együttes alkalmazásakor. A midazolám dózisének módosítását fontolóra kell venni <sup>#</sup> . A midazolám plazmakoncentráció emelkedése nagyobb lehet a szájon át adott midazolám letermovirral történő alkalmazásakor a klinikai dózishoz, mint a vizsgált dózishoz.
<b>Opioid-agonisták</b>		
Például: alfentanil, fentanil	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ CYP3A metabolizált opioidok  (CYP3A gátlás)	Az e gyógyszerekkel összefüggő mellékhatások gyakori monitorozása ajánlott az együttes alkalmazás alatt. Szükség lehet a CYP3A metabolizált opioidok dózisének módosítására <sup>#</sup> (lásd 4.4 pont). Az alkalmazási mód megváltoztatásakor szintén javasolt a monitorozás. A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a CYP3A metabolizált opioidok plazmakoncentrációjában bekövetkezett emelkedés mértéke nagyobb lehet. A légzésdepressziót és/vagy az elhúzódó szedációt szoros klinikai monitorozás alatt kell tartani a ciklosporinnal együtt adott PREVYMIS alfentanillal vagy fentanillal történő együttes alkalmazásakor. Olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírásokat (lásd 4.4 pont).

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Szívritmuszavar elleni gyógyszerek</b>		
amiodaron	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ amiodaron  (elsődlegesen CYP3A gátlás és CYP2C8 gátlás vagy indukció)	A letermovir emelheti az amiodaron plazmakoncentrációját.  Az együttadás alatt ajánlott az amiodaron mellékhatásainak gyakori monitorozása. Az amiodaron koncentrációkat rendszeresen monitorozni kell az amiodaron PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásakor <sup>#</sup> .
kinidin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ kinidin  (CYP3A gátlás)	A letermovir emelheti a kinidin plazmakoncentrációját.  A PREVYMIS kinidinnel történő együttes alkalmazásakor szoros klinikai monitorozást kell végezni. Olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírást <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaszkuláris gyógyszerek</b>		
digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta kétszer)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp indukció)	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Protonpumpagátlók</b>		
omeprazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ omeprazol  (CYP2C19 indukció)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A letermovir csökkentheti a CYP2C19 szubsztrátok plazmakoncentrációját.  Dózismódosításra és klinikai monitorozásra lehet szükség.
pantoprazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ pantoprazol  (valószínűleg a CYP2C19 indukció miatt)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A letermovir csökkentheti a CYP2C19 szubsztrátok plazmakoncentrációját.  Klinikai monitorozásra és dózismódosításra lehet szükség.



Együttesen alkalmazott gyógyszer	A koncentrációra gyakorolt hatás <sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C <sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)	A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>Éberség elősegítésére alkalmazott szerek</b>		
modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A modafinil csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját. A PREVYMIS és modafinil együttes alkalmazása nem javasolt.
<p>*A táblázat nem teljeskörű.  <sup>†</sup> ↓ = csökkenés, ↑ = emelkedés  ↔ = nincs klinikailag jelentős változás  <sup>‡</sup> A letermovir együttesen alkalmazott gyógyszerre gyakorolt hatásának értékelésére végzett egyirányú interakciós vizsgálat.  <sup>§</sup> A rifampicin letermovirra gyakorolt hatásai, amelyek az utolsó rifampicin-dózis után 24 órával jelentkeznek.  <sup>#</sup>Olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírásokat.</p>		

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A letermovir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A PREVYMIS alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a letermovir kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a letermovir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A PREVYMIS alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

Patkányoknál nem észleltek a nőtények fertilitására gyakorolt hatást. Hím egereknél vagy hím majmokban nem, hím patkányoknál azonban irreverzibilis heretoxicitást és a fertilitás csökkenését figyelték meg.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A PREVYMIS kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány betegnél fáradtságot és szédülést jelentettek a PREVYMIS-szel történő kezelés alatt, mely befolyásolhatja a betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A PREVYMIS biztonságosságának értékelése három III. fázisú klinikai vizsgálat alapján történt.

#### *HSCT*

A P001 vizsgálatban 565 HSCT-recipient kapott PREVYMIS-t vagy placebót a transzplantációt követő 14. hétig, és biztonságossági utánkövetésük a transzplantációt követő 24. hétig tartott (lásd 5.1 pont). A PREVYMIS-csoportban a vizsgálati alanyok legalább 1%-ánál előforduló és a placebónál tapasztaltnál nagyobb gyakorisággal jelentkező leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (7,2%), a hasmenés (2,4%) és a hányás (1,9%) voltak. A PREVYMIS alkalmazásának abbahagyását eredményező leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (1,6%), a hányás (0,8%) és a hasi fájdalom volt (0,5%).

A P040 vizsgálatban, 218 HSCT-recipient kapott PREVYMIS-t vagy placebót a HSCT-t követő 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig), és biztonságossági utánkövetésük a HSCT-t követő 48. hétig tartott (lásd 5.1 pont). A jelentett mellékhatások összhangban voltak a PREVYMIS P001 vizsgálatban meghatározott biztonságossági profiljával.

#### *Veseátültetés*

A P002 vizsgálatban, 292 veseátültetésben részesült beteg kapott PREVYMIS-t a transzplantációt követő 28. hétig (~200. napig) (lásd 5.1 pont).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban PREVYMIS-kezelést kapó betegeknél azonosították. Az alább felsorolt mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) vagy nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **2. táblázat: A PREVYMIS alkalmazása mellett azonosított mellékhatások**

<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatások</b>
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	étvágycsökkenés
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	dysgeusia, fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	vertigo
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hányinger, hasmenés, hányás
Nem gyakori	hasi fájdalom
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nem gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	izomgörcsök
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	magas kreatininszint a vérben
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nem gyakori	fáradtság, perifériás oedema

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A PREVYMIS humán túladagolásával kapcsolatban nincs tapasztalat. I. fázisú klinikai vizsgálatokban 86 egészséges vizsgálati alany kapott naponta 720 mg és naponta 1440 mg közötti PREVYMIS dózisokat legfeljebb 14 napig. A mellékhatásprofil hasonló volt a naponta adott 480 mg klinikai dózis mellett megfigyelthez. A PREVYMIS túladagolásának nincs specifikus ellenszere. Túladagolás esetén a beteget a mellékhatások észlelése érdekében ajánlott megfigyelés alatt tartani, és a megfelelő tüneti kezelést alkalmazni.

Nem ismert, hogy a dialízis a PREVYMIS érdemi eltávolítását eredményezi-e a szisztémás keringésből.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, közvetlenül ható vírusellenes szerek, ATC kód: J05AX18

#### Hatásmechanizmus

A letermovir gátolja az utódvírus DNS hasításához és csomagolásához szükséges CMV-DNS termináz komplexet. A letermovir hatással van a megfelelő egységnyi hosszúságú genomok kialakulására, és befolyásolja a virionok érését.

#### Antivirális aktivitás

A letermovir EC<sub>50</sub> középértéke, amelyet egy fertőzés sejt kultúra modellben nyert klinikai CMV izolátumokkal szemben mértek, 2,1 nM volt (tartomány: 0,7 nM és 6,1 nM között, n = 74).

#### Vírusrezisztencia

##### *Sejtkultúrában*

Az UL51, UL56 és UL89 CMV gének kódolják a CMV DNS termináz alegységeit. Sejtkultúrában a letermovirral szemben csökkent érzékenységgű CMV mutánsok jelenlétét igazolták. Azok az EC<sub>50</sub>-értékek, amelyek a szubsztitúciókat expresszáló rekombináns CMV mutánsokra vonatkoznak, a pUL51-hez (P91S), a pUL56-hoz (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) valamint a pUL89-hez (N320H, D344E) társulnak, 1,6–10-szer magasabbak voltak, mint a vad típusú referencia vírusok esetén – ezek a szubsztitúciók várhatóan klinikailag nem relevánsak. Azok az EC<sub>50</sub>-értékek, amelyek a pUL51 szubsztitúciókat, illetve az A95V vagy a pUL56 szubsztitúciókat (N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S és R369T) expresszáló rekombináns CMV mutációkra vonatkoznak, 10–9300-szor magasabbak voltak, mint a vad típusú referenciavírusok esetén. A szubsztitúciók közül néhányat olyan betegeknél igazoltak, akik klinikai vizsgálatokban eredménytelenül részesültek profilaktikus kezelésben (lásd alább).

##### *Klinikai vizsgálatokban*

Egy 131 HSCT-recipient bevonásával végzett, a letermovir naponta adott 60, 120, vagy 240 mg-os dózisát vagy placebót legfeljebb 84 napig értékelő IIb. fázisú vizsgálatban 12, profilaktikus kezelésben

eredménytelenül részesülő, és a vizsgálathoz mintával rendelkező, letermovirral kezelt vizsgálati alanytól nyert mintákon végezték el az UL56 (231 és 369 közötti aminosav) egy kiválasztott régiójának DNS-szekvencia-elemzését. Egy (naponta 60 mg-ot kapó) vizsgálati alany rendelkezett letermovir-rezisztens genotípusú variánssal (GV) (V236M).

Egy III. fázisú vizsgálatban (P001) 40, a teljes elemzési csoportból (full analysis set, FAS) származó, profilaktikus kezelésben eredménytelenül részesülő, és a vizsgálathoz mintával rendelkező, letermovir-kezelésben részesülő vizsgálati alanytól nyert mintákon végezték el az UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS-szekvencia-elemzését. Két vizsgálati alanyból mutattak ki letermovir-rezisztens genotípusú variánsokat, mindkettőnél a szubsztitúció a pUL56-hoz társult. Az egyik vizsgálati alany V236M szubsztitúcióval, a másik vizsgálati alany pedig E237G szubsztitúcióval rendelkezett. Egy olyan további vizsgálati alany, akinél kiinduláskor CMV DNS-t igazoltak (és ezért nem került a teljes elemzési csoportba), rendelkezett pUL56 szubsztitúciókkal (C325W és R369T) a letermovir-kezelés leállítását követően.

Egy III. fázisú vizsgálatban (P040) 32 olyan vizsgálati alanytól nyert mintán végezték el az UL51, UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS-szekvencia-elemzését, akiknél (függetlenül a kezelési csoporttól) a profilaxis nem volt eredményes vagy korán leállították a kezelésüket CMV-viraemia fennállása mellett. Nem észleltek letermovir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókat a validált 5%-os vizsgálati határérték felett.

Egy III. fázisú vizsgálatban (P002) 52 olyan, letermovir-kezelésben részesülő vizsgálati alanytól nyert mintán végezték el az UL51, UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS-szekvencia-elemzését, akiknél CMV-betegség alakult ki vagy korán leállították a kezelésüket CMV-viraemia fennállása mellett. Nem észleltek letermovir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókat a validált 5%-os vizsgálati határérték felett.

#### Keresztrezisztencia

A keresztrezisztencia előfordulása nem valószínű eltérő hatásmechanizmusú gyógyszerekkel szemben. A letermovir teljes mértékben aktív a CMV-DNS polimerázgátlókra (ganciklovir, cidofovir és foszkarnet) rezisztenciát mutató, szubsztitúciókkal rendelkező víruspopulációkkal szemben. Egy rekombináns CMV törzs panel, amelynek szubsztitúciói rezisztenciát mutattak a letermovirra, teljes mértékben érzékeny volt a cidofovirra, a foszkarnetre és a ganciklovirra, kivéve egy olyan pUL56 E237G szubsztitúciókkal rendelkező, rekombináns törzset, amely a vad típushoz képest a ganciklovir érzékenységének 2,1-szeres csökkenését eredményezi.

#### Szív-elektrofiziológia

Az intravénásan alkalmazott, legfeljebb 960 mg-os letermovir-dózisok QTc-szakaszra gyakorolt hatását egy randomizált, egyszeres dózisú, placebo- és aktív kontrollos (400 mg szájon át adott moxifloxacin) 4 periódusú, kereszttezett, részletes QT-vizsgálatban értékelték, 38 egészséges vizsgálati alany bevonásával. A letermovir nem okoz klinikailag jelentős mértékű QTc-megnyúlást az intravénásan alkalmazott, legfeljebb 960 mg-os dózis alkalmazását követően, mely dózis mellett a plazmakoncentrációk hozzávetőleg 2-szer magasabbak az intravénásan alkalmazott 480 mg-os dózisonál megfigyeltéknél.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT) részesült CMV-szeropozitív [R+] felnőttek*

*P001: Profilaxis a 14. hétig (~100. napig) a HSCT után*

A CMV-fertőzés vagy -betegség megelőzésére alkalmazott letermovir-profilaxis értékelése céljából a letermovir hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (P001) allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT) részesült CMV-szeropozitív [R+] felnőttek bevonásával vizsgálták. A betegeket (2:1 arányban) randomizálták vagy naponta egyszer alkalmazott 480 mg letermovirra, amelyet 240 mg-ra változtattak ciklosporinnal történő együttes alkalmazáskor,

vagy placebo. A randomizációt a vizsgálati hely és a CMV reaktiváció vizsgálatba való belépéskor fennálló kockázata (magas vs. alacsony) szerint stratifikálták. A letermovir alkalmazását a HSCT után (0.-28. nap a HSCT után) kezdték meg, és azt a HSCT-t követő 14. hétig folytatták. A letermovirt szájon át vagy intravénásan alkalmazták. A letermovir dózisa azonos volt, függetlenül az alkalmazás módjától. A vizsgálati alanyoknál az elsődleges hatásossági végpontot a HSCT-t követő 24. hétig monitorozták, a HSCT-t követő 48. hétig tartó tovább követéssel.

A CMV DNS-t a HSCT-t követő 14. hétig hetente, és azután a HSCT-t követő 24. hétig minden második héten monitorozták a vizsgálati alanyoknál, standard ellátásként CMV preemtív kezelés megkezdése mellett, amennyiben a CMV DNAemia-t klinikailag jelentősnek ítélték. A vizsgálati alanyokat a HSCT-t követő 48. hétig tovább követték.

Az 565 kezelt vizsgálati alany közül 373 vizsgálati alany kapott letermovirt (beleértve a legalább egy intravénás dózist kapó 99 vizsgálati alanyt is), és 192 kapott placebót (beleértve a legalább egy intravénás dózist kapó 48 vizsgálati alanyt is). A letermovir-kezelés megkezdésének medián ideje a transzplantációt követő 9 nap volt. A vizsgálati alanyok 37%-ánál volt graft megtapadás a vizsgálat elkezdésekor. A medián életkor 54 év volt (tartomány: 18–78 év); 56 vizsgálati alany (15,0%) volt 65 éves vagy idősebb; 58%-uk férfi, 82%-uk fehér bőrű, 10%-uk ázsiai, 2%-uk fekete bőrű vagy afrikai, és 7%-uk hispán vagy latin volt. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok 50%-a kapott myeloablatív-kezelést, 52%-uk kapott ciklosporint, és 42%-uk kapott takrolimuszt. A transzplantáció leggyakoribb elsődleges oka az akut myeloid leukaemia (38%), a myeloblasticus szindróma (15%) és a lymphoma (13%) volt. A vizsgálati alanyok tizenkét százaléka (12%) volt CMV-DNS pozitív a vizsgálatba történő belépéskor.

A vizsgálatba történő belépéskor a vizsgálati alanyok 31%-a volt a reaktiváció szempontjából nagy kockázatú a következő kritériumok közül egy vagy több szerint: humán leukocytá antigén (HLA)-rokon (testvér) donor legalább egy eltéréssel a következő három HLA allél egyikénél: HLA-A, -B vagy -DR, haploidentikus donor; nem rokon donor legalább egy eltéréssel a következő négy HLA allél egyikénél: HLA-A, -B, -C és -DRB1; őssejtforrásként köldökzsinórvér használata; *ex vivo* T-sejt depletált graftok használata; szisztémás kortikoszteroidokat igénylő 2. vagy magasabb fokú *graft-versus-host* betegség (Graft-Versus-Host Disease, GVHD).

#### *Elsődleges hatásossági végpont*

A P001 vizsgálatban a klinikailag jelentős CMV-fertőzés elsődleges hatásossági végpontját a CMV-ellenes preemtív-terápiát (PET) igénylő CMV DNAemia előfordulásával vagy a CMV végszerv betegség előfordulásával definiálták. A vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő (Non-Completer = Failure, NC = F) módszert alkalmazták, mely alapján sikertelennek tekintették azoknak a vizsgálati alanyoknak a kezelését, akik a HSCT-t követő 24. hét előtt léptek ki a vizsgálatból, vagy akiknél a HSCT-t követő 24. héten hiányzott az eredmény.

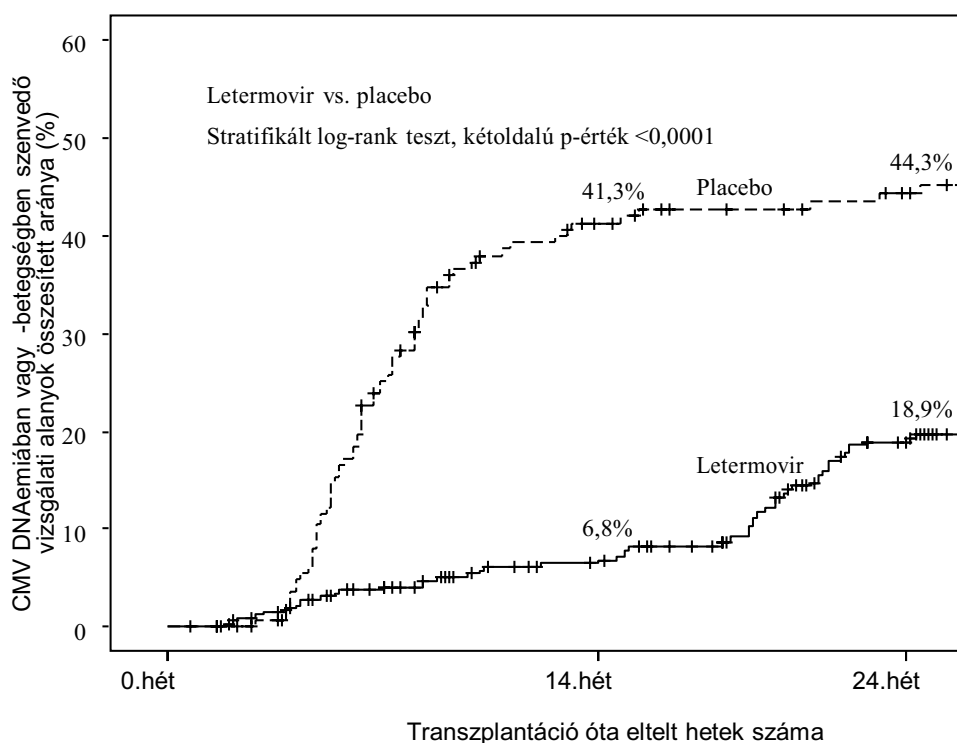
Az elsődleges végpont elemzésekor a letermovir hatásosabbnak bizonyult a placebónál, lásd 3. táblázat. A -23,5%-os becsült kezelési különbség statisztikailag jelentős volt (egyoldalas p-érték < 0,0001).

**3. táblázat: P001: Hatásossági eredmények HSCT-recipienteknél (NC = F módszer, FAS populáció)**

Paraméter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Elsődleges hatásossági végpont (Profilaktikus kezelésben eredménytelenül részesülő vizsgálati alanyok aránya a 24. hétig)	122 (37,5)	103 (60,6)
Az eredménytelenség okai <sup>†</sup>		
Klinikailag jelentős CMV-fertőzés	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-ellenes PET-et igénylő CMV DNAemia	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV végszerv betegség	5 (1,5)	3 (1,8)
Kilépés a vizsgálatból	56 (17,2)	27 (15,9)
Hiányzó eredmény	9 (2,8)	5 (2,9)
Alcsoportokra korrigált kezelési különbség (Ietermovir-placebo) <sup>§</sup>		
Különbség (95%-os CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-érték	<0,0001	
<sup>†</sup> Valamennyi sikertelenségi kategória kölcsönösen kizárólagos, és a kategória hierarchián alapul a feltüntetett sorrendben. <sup>§</sup> Alcsoportokra korrigált Mantel-Haenszel módszert alkalmaztak a százalékos válaszokban a kezelési különbségekre vonatkozó 95%-os CI és p-érték kiszámolására; az egyes alcsoportokban (magas vagy alacsony kockázat) a különbséget a karonkénti mintanagyság harmonikus átlagával súlyozták. Egy egyoldalas p-értéket $\leq 0,0249$ alkalmaztak a statisztikai szignifikancia feltüntetésére. FAS=Full analysis set = teljes elemzési csoport; a FAS-be tartoznak azok a randomizált vizsgálati alanyok, akik a vizsgálati készítményből legalább egy dózist kaptak, és kizárja a vizsgálatba történő belépéskor kimutatható CMV-DNS-sel rendelkező vizsgálati alanyokat. A hiányzó adatok kezelésének szempontjai: a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő (NC = F) módszer. A NC = F módszernél a sikertelenség definíciója: valamennyi vizsgálati alany, aki klinikailag jelentős CMV-fertőzésben szenved, vagy a vizsgálatból idő előtt kilépett, vagy a transzplantációt követő 24. hétig tartó vizitig hiányzott nála az eredmény. N = A vizsgálati alanyok száma kezelési csoportonként. n (%) = A vizsgálati alanyok száma (százalék) alkategóriánként. Megjegyzés: Az 1. napon kimutatható CMV DNS-sel rendelkező vizsgálati alanyok aránya, akiknél a HSCT-t követő 24. hétig klinikailag jelentős CMV-fertőzés lépett fel, 64,6% (31/48) volt a Ietermovir-csoportban, összehasonlítva a placebocsoportban megfigyelt 90,9%-kal (20/22). A becült különbség (95%-os CI a különbség tekintetében) -26,1% (-45,9%, -6,3%) volt, <0,0048 nominális egyoldalas p-értékkal.		

A Ietermovirrel kezelt vizsgálati alanyoknál a HSCT-t követő 14. hét után a CMV DNAemiával összefüggő tényezők közé tartozott a CMV reaktiváció magas kockázata a vizsgálatba történő belépéskor, a *graft-versus-host* betegség, a kortikoszteroidok alkalmazása, és a CMV-negatív donor szerostátusz.

**1. ábra: P001: A CMV-ellenes PET megkezdéséig vagy a CMV végszerv betegség kialakulásáig eltelt idő ábrázolása Kaplan-Meier görbén a transzplantációt követő 24. hétig HSCT-recipienteknél (FAS populáció)**

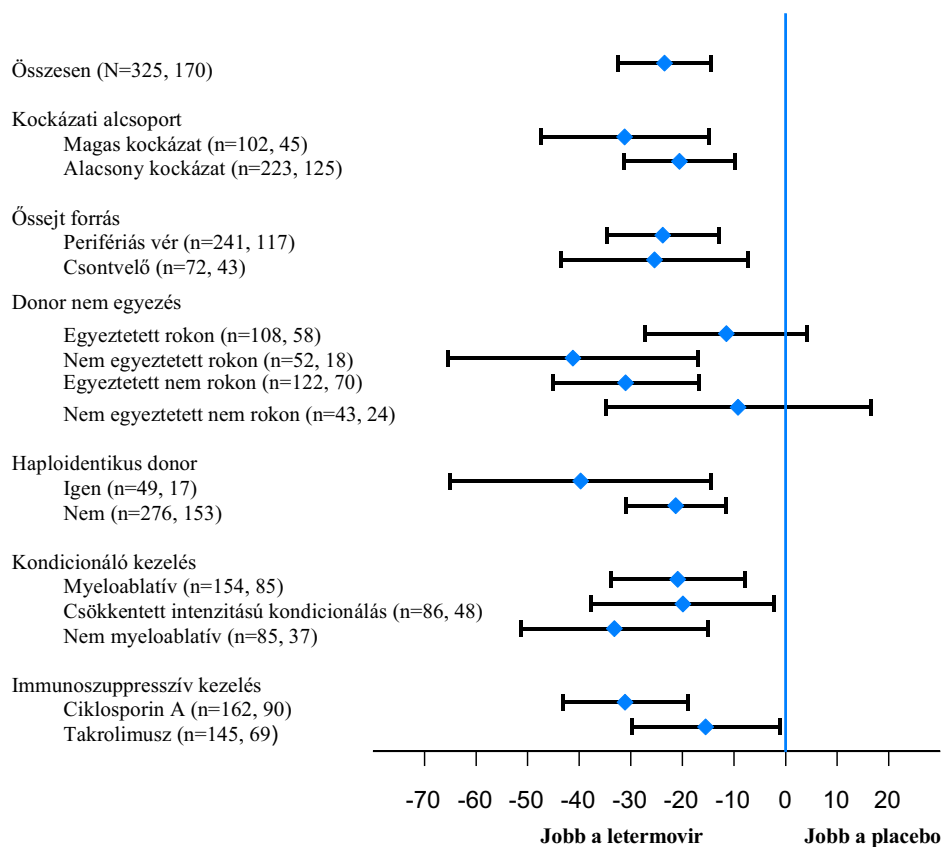


Kockázati csoportba tartozók száma			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

A PREVYMIS- és a placebocsoportok között nem volt különbség a graft megtapadás előfordulásában vagy az addig eltelt idő tekintetében.

A letermovir hatásossága következetesen kedvezőbb volt az al csoportokban, beleértve a CMV reaktiváció szempontjából alacsony és magas kockázatúakat, a kondicionáló kezelést kapókat, és az egyidejű immunszuppresszáns kezelést kapókat is (lásd 2. ábra).

**2. ábra: P001: Fasor ábra a CMV-ellenes PET-et megkezdő vagy a CMV végszerv betegségben szenvedő vizsgálati alanyok arányára vonatkozóan a HSCT-t követő 24. hétig a kiválasztott alcsoportokban (NC = F módszer, FAS populáció)**



Letermovir - placebo különbség (%) és 95%-os CI

NC = F, Non-Completer = Failure, a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő módszer. A NC = F módszernél sikertelenséget állapítottak meg azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik kiléptek a vizsgálatból a transzplantációt követő 24. hét előtt vagy a transzplantációt követő 24. héten hiányzott náluk az eredmény.

**P040: Profilaxis a HSCT utáni 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig)**

A késői CMV-fertőzés és -betegség kockázatának kitett betegek kiterjesztett – a HSCT utáni 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig) tartó – letermovir-profilaxisának hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (P040) során elemezték allogén HSCT-ben részesült CMV-szeropozitív, felnőtt recipiensek (R+) körében. Azokat az alkalmas vizsgálati alanyokat, akik a HSCT utáni ~100. napig befejezték a letermovir profilaxist, randomizálták (2:1 arányban), hogy letermovirt vagy placebót kapjanak a HSCT utáni 14. héttől a 28. hétig. A vizsgálati alanyokat a HSCT utáni 28. hétig monitorozták az elsődleges hatásossági végpont tekintetében, majd a HSCT utáni 48. hétig követték őket kezelés nélkül.

A 218 kezelt vizsgálati alany közül 144 kapott letermovirt, 74 pedig placebót. Medián életkoruk 55 év volt (tartomány: 20–74 év); 62%-uk férfi; 79%-uk fehér bőrű; 11%-uk ázsiai; 2%-uk fekete bőrű volt; 10%-uk pedig hispán vagy latin származású volt. A transzplantáció leggyakoribb okai az akut myeloid leukaemia (42%), az akut limfocitás leukaemia (15%) és a myelodysplasiás szindróma (11%) voltak.

A vizsgálatba való belépéskor minden alanyánál fennálltak a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázati tényezői, 64%-uknál két vagy több kockázati tényező is fennállt. A kockázati tényezők közé a következők tartoztak: HLA-rokon (testvér) donor, akinél legalább egy eltérés volt a következő három HLA-gén lókuszon: HLA-A, -B vagy -DR; haploidentikus donor; nem rokon donor, akinél legalább egy eltérés volt a következő négy HLA-gén lókuszon: HLA-A, -B, -C és -DRB1; köldökzsínórvér felhasználása össejtforrásként; *ex vivo* T-sejt-depletált graftok



alkalmazása; anti-thymocita globulin alkalmazása; alemtuzumab alkalmazása; szisztémás prednizon (vagy azzal egyenértékű szteroid) alkalmazása  $\geq 1$  mg/ttkg dózisban naponta.

*Elsődleges hatásossági végpont*

A P040 elsődleges hatásossági végpontja a klinikailag jelentős CMV-fertőzés incidenciája volt a HSCT utáni 28. hétig. A klinikailag jelentős CMV-fertőzést úgy határozták meg, mint vagy CMV okozta célszervi betegség kialakulását, vagy anti-CMV PET indítását a dokumentált CMV-viraemia és az alany klinikai állapota alapján. A megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítést alkalmazták, ahol eredménytelenségként azon vizsgálati alanyok eseteivel számoltak, akiknél klinikailag jelentős CMV-fertőzés alakult ki, vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot viraemia miatt.

A letermovir a placebónál nagyobb hatásosságot mutatott az elsődleges végpont elemzésében (lásd 4. táblázat). A  $-16,1\%$ -os becsült kezelési különbség statisztikailag szignifikáns volt (egyoldalas  $p$ -érték = 0,0005). A hatásosság terén a letermovir következetesen jobbnak mutatkozott a vizsgálati alanyok jellemzői (életkor, nem, rassz), illetve a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázati tényezői alapján létrehozott alcsoportok között.

**4. táblázat: P040: Hatásossági eredmények a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázatának kitett HSCT-recipiensek körében (OF megközelítés, FAS populáció)**

Paraméter	Letermovir (~200 nap letermovir) (N = 144) n (%)	Placebo (~100 nap letermovir) (N = 74) n (%)
<b>Eredménytelenség*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinikailag jelentős CMV-fertőzés a 28. hétig <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
PET indítása dokumentált CMV-viraemia alapján	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV okozta célszervbetegség	1 (0,7)	2 (2,7)
Kiesés a vizsgálatból CMV-viraemiával a 28. hét előtt	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Rétegek szerint korrigált kezelési különbség (letermovir (~200 napos letermovir)-placebo (~100 napos letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Különbség (95%-os CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-érték	0,0005	
<p>* Az eredménytelenség kategóriái kölcsönösen kizárják egymást, és a kategóriák hierarchiáján alapulnak a felsorolt sorrendben.</p> <p><sup>†</sup> A klinikailag jelentős CMV-fertőzés definíciója: CMV okozta célszervbetegség (bizonyított vagy valószínű), illetve PET indítása dokumentált CMV-viraemia és az alany klinikai állapota alapján.</p> <p><sup>‡</sup> A terápiás válasz százalékával kifejezett kezelési különbségek 95%-os konfidenciaintervallumát és p-értékét rétegek szerinti korrekcióval végzett Mantel–Haenszel-módszerrel számították ki, a különbséget az egyes rétegek karonkénti mintaméretének harmonikus átlagával súlyozva (haploidentikus donor: igen vagy nem). A statisztikai szignifikancia megállapításához az egyoldalas p-értéknek ≤0,0249-nek kellett lennie.</p> <p>Hiányzó értékek kezelése: megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítés. Az OF megközelítéssel az eredménytelenséget úgy határozták meg, mint minden olyan beteget, akinek klinikailag jelentős CMV-fertőzés alakult ki, vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot CMV-viraemia kapcsán a HSCT utáni 14. héttől (~100. nap) a 28. hétig (~200. nap) tartó időszakban.</p> <p>N = A vizsgálati alanyok száma az egyes kezelési csoportokban.</p> <p>n (%) = A vizsgálati alanyok száma (százaléka) alkategóriánként.</p>		

P002: *Felnőtt, CMV-szeronegatív recipiensek, akik CMV-szeropozitív donortól kaptak vesét [D+/R-]* Vesetranszplantált betegeknél a CMV-betegséggel szembeni prevencióként alkalmazott letermovir-profilaxis hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, aktív komparátorral végzett III. fázisú non-inferioritási vizsgálatban (P002) értékelték nagy kockázatú felnőtt vesetranszplantált betegek [D+/R-] bevonásával. A vizsgálati alanyokat randomizálták (1:1 arányban) letermovir- vagy valganciklovir-kezelésre. A letermovirt az aciklovirral párhuzamosan alkalmazták. A valganciklovirt aciklovirt helyettesítő placeboval egyidejűleg adták. A randomizációt aszerint rétegezték, hogy alkalmaztak-e vagy sem erősen cytolyticus antilimfocita immunterápiát az indukció során. A letermovir vagy valganciklovir adását a veseátültetést követő 0. és 7. nap között kezdték el, és a transzplantációt követő 28. hétig (~200. napig) folytatták. Az alanyokat a transzplantációt követő 52. hétig monitorozták.

Az 589 kezelt vizsgálati alany közül 292 kapott letermovirt és 297 valganciklovirt. A medián életkor 51 év volt (tartomány: 18–82 év); 72%-uk volt férfi; 84%-uk fehér bőrű; 2%-uk ázsiai; 9%-uk fekete bőrű; 17%-uk hispán vagy latin; és 60%-uk kapott vesét cadaver donortól. A transzplantáció

leggyakoribb elsődleges oka a veleszületett cisztás vesebetegség (17%), a hypertonia (16%) és a cukorbetegség/diabéteszes nephropathia (14%) volt.

#### *Elsődleges hatásossági végpont*

A P002 elsődleges hatásossági végpontja a CMV-betegség (CMV okozta célszervbetegség vagy CMV-szindróma, amelyet független bírálóbizottság erősített meg) incidenciája volt a transzplantációt követő 52. hétig. A megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítést alkalmazták, ahol azon betegek esetét, akik bármilyen okból idő előtt abbahagyták a vizsgálatot, vagy a meghatározott időpontban hiányoztak az adataik, nem tekintették eredménytelenségnek.

A letermovir az elsődleges végpont analízisében non-inferioritást mutatott, azaz nem bizonyult rosszabbnak a valganciklovirnál (lásd 5. táblázat).

#### **5. táblázat: P002: hatásossági eredmények vesetranszplantált betegeknél (OF megközelítés, FAS populáció)**

Paraméter	Letermovir (N = 289) n (%)	Valganciklovir (N = 297) n (%)
CMV-betegség* az 52. hétig	30 (10,4)	35 (11,8)
Rétegek szerint korrigált kezelési különbség (letermovir-valganciklovir) <sup>†</sup> Különbség (95%-os CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-betegség, amelyet független bírálóbizottság erősített meg.

<sup>†</sup> A terápiás válasz százalékával kifejezett kezelési különbségek 95%-os konfidenciaintervallumát rétegek szerinti korrekcióval végzett Mantel–Haenszel-módszerrel számították ki, a különbséget az egyes rétegek karonkénti mintaméretének harmonikus átlagával súlyozva (alkalmaztak-e vagy sem erősen cytolyticus antilimfocita immunterápiát az indukció során).

<sup>‡</sup>10%-os non-inferioritási határt alkalmazva a letermovir nem rosszabb a valganciklovirnál.

Hiányzó értékek kezelése: megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítés. Az OF megközelítés alapján azon betegek esetét, akik bármilyen okból idő előtt abbahagyták a vizsgálatot, nem tekintették eredménytelenségnek.

Megjegyzés: A randomizációval a letermovir-csoportba sorolt alanyok aciklovirt kaptak herpes simplex vírus (HSV) és varicella zoster vírus (VZV) profilaxis céljából. A valganciklovir-csoportba randomizált betegek aciklovirt helyettesítő placebo kaptak.

N = A vizsgálati alanyok száma az egyes kezelési csoportokban.

n (%) = A vizsgálati alanyok száma (százaléka) alkategóriánként.

A hatásosság minden alcsoportban – nem, életkor, rassz, régió, erősen cytolyticus, antilimfocita immunterápiát alkalmazása vagy nem alkalmazása az indukció során – hasonló volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a PREVYMIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a cytomegalovírus-fertőzés profilaxisára vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával jellemezték a letermovir farmakokinetikáját a szájon át történő és az intravénás alkalmazást követően. A letermovir expozíciója a dózisarányosnál nagyobb

mértékben növekedett mind a szájon át történő, mind az intravénás alkalmazásnál. E mechanizmus valószínűleg az OATP1B1/3 szaturáció/autoinhibíció. A letermovir farmakokinetikáját HSCT-recipienteknél a szájon át történő és az intravénás alkalmazást követően (6. táblázat), valamint vesetranszplantáltaknál a szájon át történő alkalmazást követően is meghatározták (7. táblázat).

#### *Egészséges alanyok*

A geometriai átlag dinamikus egyensúlyi állapot AUC-értéke 71 500 ng×h/ml, és C<sub>max</sub>-értéke 13 000 ng/ml volt a 480 mg, naponta egyszer, szájon át alkalmazott letermovirnál.

A letermovir a dinamikus egyensúlyi állapotot 9–10 nap alatt érte el, az akkumulációs arány az AUC tekintetében 1,2, a C<sub>max</sub> tekintetében 1 volt.

#### *HSCT-recipientek*

A letermovir AUC-értéket a III. fázisú P001 vizsgálatból nyert adatok felhasználásával, populációs farmakokinetikai elemzések alkalmazásával becsülték meg (lásd 6. táblázat). A kezelési rendeknél jelentkező expozíció-eltérések klinikailag nem jelentősek. A hatásosság összhangban volt a P001 vizsgálatban megfigyelt expozíciós tartományokban.

**6. táblázat: Letermovir AUC-értékek (ng×h/ml) HSCT-recipienteknél**

Kezelési protokoll	Medián (90%-os predikciós intervallum)*
480 mg szájon át adva, ciklosporin nélkül	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravénásan, ciklosporin nélkül	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg szájon át adva, ciklosporinnal	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravénásan, ciklosporinnal	70 300 (46 200, 106 000)
* Populációs post-hoc predikciók a populációs PK elemzésből, III. fázis adatok felhasználásával	

#### *Veseátültetésben részesült betegek*

A letermovir AUC-értékét a III. fázisú P002 vizsgálatból nyert adatok felhasználásával, populációs farmakokinetikai elemzések alkalmazásával becsülték meg (lásd 7. táblázat). A hatásosság összhangban volt a P002 vizsgálatban megfigyelt expozíciós tartományokban.

**7. táblázat: Letermovir AUC-értékek (ng×h/ml) veseátültetésben részesült betegeknek**

Kezelési protokoll	Medián (90%-os predikciós intervallum)*
480 mg szájon át adva, ciklosporin nélkül	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg szájon át adva, ciklosporinnal	57 700 (26 900, 135 000)
* A medián értékek és a 90%-os predikciós intervallumok III. fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai modelljének felhasználásával végzett szimuláción alapulnak egyének közötti variabilitás figyelembevételével. Megjegyzés: A letermovir farmakokinetikáját nem vizsgálták veseátültetésben részesült betegeknek intravénás alkalmazást követően. Az intravénás alkalmazást követően várható AUC-érték azonban hasonló a HSCT-recipienteknél az intravénás alkalmazást követő, modellezés által előre jelzett AUC-értékhez (6. táblázat).	

#### Felszívódás

A letermovir gyorsan felszívódott, melynek medián ideje a maximális plazmakoncentráció (t<sub>max</sub>) eléréséhez 1,5 óra–3,0 óra volt és bifázisos módon csökkent. HSCT-recipienteknél a letermovir biohasznosulását hozzávetőlegesen 35%-ra becsülték a naponta egyszer, szájon át, ciklosporin nélkül alkalmazott 480 mg letermovirnál. A biohasznosulás egyének közötti variabilitását hozzávetőlegesen

37%-ra becsülték. Veseátültetésben részesült betegeknél a letermovir biohasznosulását hozzávetőleg 60%-ra becsülték naponta egyszer 480 mg letermovir szájon át, ciklosporin nélküli alkalmazásakor.

#### *A ciklosporin hatása*

HSCT-recipienteknél a ciklosporinnal történő együttes alkalmazás az OATP1B-gátlás miatt emelte a letermovir plazmakoncentrációját. A letermovir biohasznosulását a betegeknél hozzávetőleg 85%-ra becsülték a naponta egyszer, szájon át, ciklosporinnal alkalmazott 240 mg letermovirnál.

A letermovir ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a letermovir ajánlott dózisa 240 mg naponta egyszer (lásd 4.2 pont).

#### *Étkezés hatása*

Egészséges vizsgálati alanyoknál a letermovir egyszeri, 480 mg-os dózisának szájon át történő alkalmazása standard magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt adva nem volt hatással az össz-expozícióra (AUC), és a letermovir csúskoncentrációjának ( $C_{max}$ ) hozzávetőleg 30%-os emelkedését eredményezte. A letermovir szájon át alkalmazható étkezés közben vagy attól függetlenül, ahogyan ezt a klinikai vizsgálatokban tették (lásd 4.2 pont).

#### Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján HSCT-recipienteknél az eloszlás átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata becslések szerint 45,5 l az intravénás alkalmazást követően.

A letermovir *in vitro* nagymértékben kötődik (98,2%) a humán plazmafehérjékhez, az értéktelt koncentrációs tartománytól (3 – 100 mg/l) függetlenül. Alacsonyabb koncentrációknál megfigyeltek némi szaturációt. A letermovir *in vitro* értéktelt vér-plazma megoszlása 0,56, és független a koncentrációs tartománytól (0,1–10 mg/l).

Preklinikai eloszlási vizsgálatokban a letermovir az emésztőrendszerben, az epevezetékben és a májban megfigyelt legmagasabb koncentrációkkal, és az agyban megfigyelt alacsony koncentrációkkal jut el a szervekhez és szövetekhez.

#### Biotranszformáció

A plazmában a letermovirral összefüggő összetevők többsége változatlan naiv vegyület (96,6%). Jelentős metabolitokat nem lehet kimutatni a plazmában. A letermovir részben az UGT1A1/1A3 által mediált glükuronidáción keresztül ürül ki.

#### Elimináció

A letermovir átlagos látszólagos felezési ideje hozzávetőleg 12 óra az egészséges vizsgálati alanyoknál, 480 mg intravénásan alkalmazott letermovir esetében. A letermovir elsődleges eliminációs útvonalai az epén keresztül történő kiürülés, valamint a direkt glükuronidáció. A folyamat az OATP1B1 és 3 transzporterek májba történő felvételével jár, melyet az UGT1A1/3 által katalizált glükuronidáció követ.

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir látszólagos dinamikus egyensúlyi állapotú clearance-értéke becslések szerint a HSCT-recipienteknél 4,84 l/h, 480 mg intravénás dózis alkalmazását követően. A CL egyének közötti variabilitása becslések szerint hozzávetőleg 24,6%.

#### Kiválasztás

A radioaktív izotóppal jelzett letermovir szájon át történő alkalmazását követően a radioaktivitás 93,3%-a volt visszanyerhető a székletből. A letermovir túlnyomó része az epén keresztül ürül ki változatlan naiv vegyületként, ezen belül a székletben kis mennyiségben (a dózis 6%-a) acil-glükuronid metabolitként. A székletbe ürülő acil-glükuronid nem stabil. A letermovir vizelettel történő kiürülése elhanyagolható volt (a dózis <2%-a).

## Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

### *Májkárosodás*

A szabad letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 81%-kal és 4-szer volt magasabb azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium [CP-B], pontszám: 7–9) és súlyos (Child–Pugh C stádium [CP-C], pontszám: 10–15) májkárosodásban szenvedtek, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A letermovir-expozíció változásai közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál klinikailag nem jelentősek.

A szabad letermovir expozíciójának kifejezett emelkedése várható azoknál a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, akik közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú vesekárosodásban is szenvednek (lásd 4.2 pont).

### *Vesekárosodás*

#### *A vesekárosodásban szenvedők populációjában végzett klinikai vizsgálat*

A szabad letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 115%-kal volt magasabb a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR: 31–56,8 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő vizsgálati alanyoknál, és 81%-kal volt magasabb súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR: 11,9–28,1 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő vizsgálati alanyoknál, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A letermovir-expozíció változásai közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú vesekárosodás miatt klinikailag nem tekintendők jelentősnek. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyokat nem vizsgálták.

#### *Vesetranszplantáció után (P002)*

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 12%-kal volt magasabb az enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 60, de kisebb, mint 90 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál, 27%-kal volt magasabb a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 30, de kisebb, mint 60 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál és 35%-kal volt magasabb súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 15, de kisebb, mint 30 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál azokhoz a vizsgálati alanyokhoz képest, akiknél a CrCl legalább 90 ml/perc volt. Ezek az eltérések nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

### *Testtömeg*

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 18,7%-kal alacsonyabb a 80–100 kg testtömegű vizsgálati alanyoknál a 67 kg testtömegűekhez képest. Vesetranszplantált betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések (P002) alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 26%-kal alacsonyabb a 80 kg-nál nagyobb testtömegű vizsgálati alanyoknál a legfeljebb 80 kg testtömegűekhez képest. Ezek az eltérések klinikailag nem relevánsak.

### *Rassz*

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 33,2%-kal magasabb az ázsiaiaknál, mint a fehér bőrűeknél. Ez az eltérés klinikailag nem releváns.

### *Nem*

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir farmakokinetikájában nincs eltérés a nőknél a férfiakhoz képest.

### *Idősek*

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkornak nincs hatása a letermovir farmakokinetikájára. Az életkor alapján dózismódosításra nincs szükség.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Általános toxicitás

Irreverzibilis testicularis toxicitást csak patkányoknál figyeltek meg, az ajánlott humán dózis (RHD, recommended human dose) mellett embereknél megfigyelt expozíciós szinteket  $\geq 3$ -szorosán meghaladó szisztémás expozíciós szintek (AUC) mellett. E toxicitást a tubuli seminiferi degeneráció, az oligospermia és a mellékherékben található sejttörmelék jellemezte, csökkent here- és mellékhere-tömeeggel. Patkányoknál nem fordult elő heretoxicitás az RHD mellett embereknél megfigyelt expozíciós szintekhez hasonló szisztémás expozíciós szintek (AUC) mellett. Egereknél és majmokban nem figyeltek meg heretoxicitást a legmagasabb dózisoknál, az RHD mellett embereknél megfigyelt expozíciós szinteket legfeljebb 4-szeresen és 2-szeresen meghaladó expozíciós szintek mellett vizsgálva. E jelenség emberekre vonatkozó jelentősége nem ismert.

Ismert, hogy a hidroxipropil-betadex vese vakuolizációt okozhat patkányoknál intravénás alkalmazásnál, naponta 50 mg/ttkg-nál nagyobb dózisokban. Vakuolizációt figyeltek meg a naponta 1500 mg/ttkg hidroxipropil-betadexszel (a ciklodextrin segédanyaga) formulált letermovirt intravénásan kapó patkányok veséjében.

#### Karcinogenitás

A RasH2 transzgenikus (Tg.RasH2) egerekkel végzett, 6 hónapig tartó orális karcinogenitási vizsgálatban nem mutattak ki humán vonatkozásban releváns tumorképződést a vizsgált legmagasabb dózsisig, amely hímek esetében 150 mg/ttkg/nap, nőstények esetében 300 mg/ttkg/nap volt.

#### Mutagenitás

A letermovir nem volt genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálatosorozatban, beleértve a mikrobás mutagenézis vizsgálatokat, kromoszóma aberrációs vizsgálatot kínai hörcsög ovárium sejtekben, és egy *in vivo* egér mikronukleus vizsgálatot is.

#### Reprodukció

##### *Termékenység*

A patkányokon végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatokban a letermovir nem volt hatással a nőstények termékenységére. Hím patkányoknál csökkent spermakonzentrációt, csökkent sperma mozgásképességet és csökkent termékenységet figyeltek meg az RHD mellett embereknél megfigyelt AUC értéket  $\geq 3$ -szorosán meghaladó szisztémás expozíciós szintek mellett (lásd az „Általános toxicitás” c. részt).

Letermovirt kapó majmokban nem igazoltak heretoxicitást a kórszövettani vizsgálatok, a herék méretének mérése, a vér hormonszintjének elemzése (follikulus-stimuláló hormon, inhibin B és tesztoszteron) és a sperma vizsgálata (spermaszám, -mozgásképeség és -morfológia) alapján az RHD mellett embereknél megfigyelt AUC értéket hozzávetőleg 2-szeresen meghaladó szisztémás expozíciós szintek mellett.

#### Fejlődés

Patkányoknál anyai toxicitást (beleértve a csökkent testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg a naponta adott 250 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 11-szerese), az utódoknál késleltetett csontosodással járó csökkent magzati testtömeget, enyhén oedemás magzatokat, valamint a rövidebb köldökzsinór, a csigolya-, a borda- és a medencecsont-eltérések és malformációk gyakoribb előfordulását állapították meg. A naponta adott 50 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 2,5-szerese) nem figyeltek meg anyai vagy fejlődésre gyakorolt hatásokat.

Nyulaknál anyai toxicitást (beleértve a mortalitást és a vetéléseket is) figyeltek meg naponta 225 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 2-szerese); az utódoknál a csigolya- és a borda-malformációk és eltérések gyakoribb előfordulását állapították meg.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a letermovirt szájon át adták vemhes patkányoknak. Nem figyeltek meg fejlődési toxicitást a vizsgált legmagasabb expozíciós szintig (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték 2-szerese).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
povidon (E1201)  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)  
magnézium-sztearát (E470b)

#### Filmbevonat

laktóz-monohidrát  
hipromellóz (E464)  
titán-dioxid (E171)  
triacetin (E1518)  
sárga vas-oxid (E172)  
vörös vas-oxid (csak a 480 mg-os tablettánál) (E172)  
karnauba pálmaviasz (E903)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28 × 1 darab tableta adagonként perforált poliamid/alumínium/PVC – alumínium buborékcsoomagolásban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.



**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 8.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

PREVYMIS 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
PREVYMIS 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

PREVYMIS 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

240 mg letermovirt tartalmaz injekciós üvegenként (12 ml-es injekciós üveg).  
20 mg letermovirt tartalmaz milliliterenként.

PREVYMIS 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

480 mg letermovirt tartalmaz injekciós üvegenként (24 ml-es injekciós üveg)..  
20 mg letermovirt tartalmaz milliliterenként.

### Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 23 mg (1 mmol) nátriumot tartalmaz 240 mg-os injekciós üvegenként.  
Ez a gyógyszer 46 mg (2 mmol) nátriumot tartalmaz 480 mg-os injekciós üvegenként.

Ez a gyógyszer 1800 mg hidroxipropil-betadexet (ciklodextrin) tartalmaz 240 mg-os dózisonként (12 ml-es injekciós üvegenként).

Ez a gyógyszer 3600 mg hidroxipropil-betadexet (ciklodextrin) tartalmaz 480 mg-os dózisonként (24 ml-es injekciós üvegenként).

A további információkat lásd a 4.2 pontban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó, színtelen folyadék.

pH: 7 és 8 között

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A PREVYMIS a cytomegalovírus (CMV) reaktiváció és betegség profilaxisára javallott allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) részesült, CMV-szeropozitív [R+] felnőttek számára.

A PREVYMIS a CMV-betegség profilaxisára javallott olyan CMV-szeronegatív felnőtt transzplantáltaknál, akik CMV-szeropozitív donortól [D+/R-] származó vesét kaptak.

A vírusellenes szerek megfelelő alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatást figyelembe kell venni.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A PREVYMIS-kezelést az allogén haemopoeticus őssejt átültetésben vagy veseátültetésben részesült betegek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

### Adagolás

A PREVYMIS szájon át történő alkalmazásra is elérhető (240 mg és 480 mg filmtabletták formájában).

A PREVYMIS tabletták és a koncentrátum oldatos infúzióhoz a kezelőorvos megítélése szerint helyettesíthető egymással, dózismódosításra nincs szükség.

A PREVYMIS ajánlott dózisa 480 mg naponta egyszer.

### *HSCT*

A PREVYMIS-kezelést a HSCT után kell megkezdeni. A PREVYMIS-kezelés megkezdhető a transzplantáció napján, illetve legkésőbb 28 nappal a HSCT után. A PREVYMIS-kezelés megkezdhető a graft megtapadás előtt és után is. A PREVYMIS-szel végzett profilaxist a HSCT-t követő 100 napon át folytatni kell.

A HSCT-t követően tartósan, 100 napnál hosszabban alkalmazott PREVYMIS szel végzett profilaxis előnyös hatású lehet néhány, a késői CMV-reaktiváció tekintetében magas kockázatú betegnél (lásd 5.1 pont). A PREVYMIS 200 napnál tovább tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát klinikai vizsgálatokban nem értékelték.

### *Veseátültetés*

A PREVYMIS-kezelést a transzplantáció napján, de legkésőbb 7 nappal a vesetranszplantáció után el kell kezdeni és a transzplantációt követően 200 napon át folytatni kell.

### *Dózismódosítás*

A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazása esetén a PREVYMIS dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

- A PREVYMIS-kezelés elkezdése után megkezdett ciklosporin-kezelés esetén a PREVYMIS következő dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni.
- A PREVYMIS-kezelés elkezdése után leállított ciklosporin-kezelés esetén a PREVYMIS következő dózisát naponta egyszer 480 mg-ra kell emelni.
- A magas ciklosporin-szintek miatt átmenetileg megszakított ciklosporin-kezelés esetén nincs szükség a PREVYMIS dózisának módosítására.

### *Kihagyott dózis*

Ha kimaradt egy dózis, mielőbb be kell adni a betegnek. Ha már elérkezett a következő dózis alkalmazásának ideje, a kihagyott dózist nem szabad utólag beadni és a szokásos adagolásra kell visszatérni. Nem szabad kétszeres dózist alkalmazni, vagy az előírt dózisonál többet beadni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

A PREVYMIS életkor alapján történő dózismódosítására nincs szükség (lásd 5.1 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A PREVYMIS dózismódosítására az enyhétől (Child–Pugh A stádium) közepesen súlyosig (Child–Pugh B stádium) terjedő májkárosodás alapján nincs szükség. A PREVYMIS nem ajánlott súlyos (Child -Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegek részére (lásd 5.2 pont).

#### *Egyszerre fennálló máj- és vesekárosodás*

A PREVYMIS alkalmazása nem ajánlott az olyan betegeknek, akiknél a közepesen súlyos májkárosodás közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodással társul (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

A PREVYMIS dózismódosítása nem ajánlott enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek. ESRD-ben (end stage renal disease, végstádiumú vesebetegség) szenvedő, dializált vagy dialízisben nem részesülő betegeknek az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás. ESRD-ben szenvedő betegeknek a hatásosságot és biztonságosságot nem bizonyították.

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz hidroxipropil-betadexet tartalmaz. Az intravénásan alkalmazott letermovirnál a várható hidroxipropil-betadex-expozíció hozzávetőleg naponta 3600 mg a 480 mg-os letermovir-dózis esetében. Az intravénásan alkalmazott letermovirral végzett humán vizsgálatokban a legfeljebb 47 napig történő kezelési időszakok során nem fordultak elő hidroxipropil-betadex okozta vesekárosodással járó esetek. A PREVYMIS-t kapó, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin-clearance kevesebb mint 50 ml/perc) előfordulhat a hidroxipropil-betadex akkumulációja (lásd 5.3 pont). A szérum kreatinin-szinteket szorosan monitorozni kell ezeknél a betegeknek.

### *Gyermekek és serdülők*

A PREVYMIS biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

### Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

A PREVYMIS koncentrátumot oldatos infúzióhoz az alkalmazás előtt fel kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A hígított PREVYMIS oldatot steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül kell beadni. Nem szabad beadni a hígított oldatot más szűrőn keresztül, mint steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül.

A PREVYMIS kizárólag intravénás infúzióként alkalmazható. A PREVYMIS-t nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni!

Hígítást követően a PREVYMIS-t intravénás infúzióban kell beadni perifériás vagy centrális vénás katéterben, összesen körülbelül 60 perc alatt. Az infúziós zsák teljes tartalmát be kell adni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Pimoziddal történő együttes alkalmazás (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ergot alkaloidokkal történő együttes alkalmazás (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A letermovir ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor:

a dabigatránnal, atorvasztatinnal, szimvasztatinnal, rozuvasztatinnal vagy pitavasztatinnal történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### A CMV-DNS monitorozása HSCT-ben részesült recipienseknél

Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban (P001) a negatív CMV-DNS teszteredménnyel rendelkező, HSCT-ben részesült betegeknek a letermovir biztonságosságát és hatásosságát a profilaxis megkezdése előtt állapították meg. A CMV DNS-t a transzplantációt követő 14. hétig hetente, majd ezt követően a 24. hétig minden második héten monitorozták. Klinikailag jelentős CMV-DNS vérszint (DNAemia) vagy megbetegedés esetén a letermovir profilaxist leállították, és standard, preemptív terápiát (PET)

vagy kezelést kezdtek meg. Azoknál a letermovir profilaxist megkezdő betegeknél, akiknél a CMV-DNS teszt később pozitív eredményt mutatott, a profilaxis akkor folytatódhatott, ha a preemtív terápia kritériumai nem teljesültek (lásd 5.1 pont).

#### Mellékhatások vagy csökkent terápiás hatás kockázata gyógyszer-interakciók miatt

A PREVYMIS és bizonyos gyógyszerek együttes alkalmazása ismert vagy potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókhoz vezethet. Ezek némelyike eredményezhet:

- az együttesen alkalmazott gyógyszerek vagy a letermovir nagyobb expozíciójából eredő, klinikailag jelentős lehetséges mellékhatásokat.
- az együttesen alkalmazott gyógyszer plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését, ami az együttesen alkalmazott gyógyszer csökkent terápiás hatásához vezethet.

Az 1. táblázatban találhatóak az ismert vagy potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciók megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó információk, beleértve az adagolásra vonatkozó ajánlásokat is (lásd 4.3 és 4.5 pont).

#### Gyógyszerinterakciók

A PREVYMIS körültekintéssel alkalmazandó szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerekkel (pl. alfentanil, fentanil, és kinidin), mivel az együttes alkalmazás a CYP3A szubsztrátok plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Szoros monitorozás és/vagy az együttesen alkalmazott CYP3A szubsztrátok dózisének módosítása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Általában a ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz fokozott monitorozása ajánlott a letermovir-kezelés megkezdését és annak leállítását követő első 2 hét során (lásd 4.5 pont), valamint 2 hétig a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követően.

A letermovir az enzimek és transzporterek közepesen erős induktora. Az indukció néhány metabolizált és transzportált gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenését idézheti elő (lásd 4.5 pont). Emiatt a vorikonazol terápiás gyógyszer-szint-monitorozása ajánlott. A dabigatrán csökkent hatásosságának kockázata miatt kerülendő a dabigatrán együttes alkalmazása.

A letermovir növelheti az OATP1B1/3 által transzportált gyógyszerek plazmakoncentrációját, például sok sztatint (lásd 4.5 pont és 1. táblázat).

#### Alkalmazás steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalmazhat néhány apró, a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskét. A hígított PREVYMIS oldat beadásához minden esetben steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrő szükséges, függetlenül attól, hogy a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskék láthatóak-e az injekciós üvegben vagy a hígított oldatban (lásd 4.2 és 6.6 pont).

#### Segédanyagok

##### Nátrium

Ez a gyógyszer 23 mg (vagy 1 mmol) nátriumot tartalmaz 240 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,15%-ának felnőtteknél. Ezt kontrollált nátriumtartalmú diéta esetén figyelembe kell venni.

Ez a gyógyszer 46 mg (vagy 2 mmol) nátriumot tartalmaz 480 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,30%-ának felnőtteknél. Ezt kontrollált nátriumtartalmú diéta esetén figyelembe kell venni.

Ciklodextrin

Ez a gyógyszer 1800 mg hidroxipropil-beta-dexet (ciklodextrin) tartalmaz 12 ml-es injekciós üvegenként (240 mg-os dózis).

Ez a gyógyszer 3600 mg hidroxipropil-beta-dexet (ciklodextrin) tartalmaz 24 ml-es injekciós üvegenként (480 mg-os dózis).

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Általános információk a különböző letermovir kezelési tervek közötti expozíciós különbségekről:

-A letermovir becsült plazmaexpozíciója az alkalmazott adagolási rend függvényében változó (lásd a táblázatot az 5.2 pontban). Emiatt a letermovirra vonatkozó gyógyszerinterakciók klinikai következményei függnek az alkalmazott letermovir kezelési rendtől, valamint attól, hogy a letermovirt ciklosporinnal kombinálják vagy sem.

-A ciklosporin és a letermovir kombinációja az önmagában alkalmazott letermovirhoz képest az együttesen adott gyógyszerekre gyakorolt kifejezettebb vagy további hatásokat eredményezhet (lásd 1. táblázat).

#### Egyéb gyógyszerek hatása a letermovirra

A letermovir *in vivo* eliminációs útvonalai az epén keresztül történő kiürülés és a glükuronidáció. Ezeknek az útvonalaknak a relatív jelentősége ismeretlen. Mindkét eliminációs útvonal a hepatocytákba történő aktív felvétellel jár az OATP1B1/3 hepaticus felvétel transzportereken keresztül. A felvételt követően a letermovir glükuronidációját az UGT1A1 és UGT1A3 mediálja. Úgy tűnik, hogy a P-gp- és a BCRP-mediált efflux hatással van a letermovirra a májban és a belekben is (lásd 5.2 pont).

#### Gyógyszermetabolizáló enzimek vagy transzporterek induktorai

Nem javasolt a PREVYMIS együttes alkalmazása (ciklosporinnal kombinációban vagy anélkül) erős és közepesen erős (pl.: P-gp) transzporterinduktorokkal és/vagy (pl: UGT) enziminduktorokkal, mivel ez szubterápiás letermovir-expozíciót eredményezhet (lásd 1. táblázat).

-Az erős induktorok közé tartozik a rifampicin, a fenitoin, a karbamazepin, a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), a rifabutin és a fenobarbitál.

-A közepesen erős induktorok közé tartozik a tioridazin, a modafinil, a ritonavir, a lopinavir, az efavirenz és az etravirin.

Rifampicinnel történő együttes alkalmazás a letermovir plazmakoncentrációjának kezdeti, klinikailag nem jelentős emelkedését okozta (az OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlása miatt), amit klinikailag releváns csökkenés követett a letermovir plazmakoncentrációiban (a P-gp/UGT indukálása miatt) a rifampicin-adagolás folytatása során (lásd 1. táblázat).

Egyéb készítmények letermovirra gyakorolt további hatásai, amelyek a ciklosporinnal történő együttes alkalmazáskor jelentősek

#### *OATP1B1- vagy 3-inhibitorok*

A PREVYMIS együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek OATP1B1/3 transzporterek gátlói, emelkedett letermovir plazmakoncentrációkat eredményezhet. A PREVYMIS ciklosporinnal (erős OATP1B1/3 gátló) történő együttes alkalmazásakor, a PREVYMIS ajánlott dózisa 240 mg naponta egyszer (lásd 1. táblázat, valamint 4.2 és 5.2 pont). Körültekintően kell eljárni az egyéb OATP1B1/3-inhibitorok ciklosporinnal kombinált letermovirral történő együttes alkalmazásakor.

-Az OATP1B1-inhibitorok közé tartozik például a gemfibrozil, az eritromicin, a klaritromicin és számos proteáz-inhibitor (atazanavir, szimeprevir).

### *P-gp/BCRP-inhibitorok*

Az *in vitro* eredmények azt mutatják, hogy a letermovir a P-gp/BCRP szubsztrátja. Nem voltak klinikailag jelentősek azok a változások, amelyek az itakonazol általi P-gp/BCRP gátlás miatt következtek be a letermovir plazmakoncentrációkban.

### A letermovir hatása egyéb gyógyszerekre

*Gyógyszerek, amelyek elsősorban metabolizmuson keresztül eliminálódnak vagy amelyekre hatással van az aktív transzport*

A letermovir *in vivo* enzimek és transzporterek általános induktora. Amennyiben egy bizonyos enzim vagy transzporter gátlása nem következik be (lásd alább), indukció várható. Emiatt a letermovir potenciálisan csökkent plazmaexpozíciót, és esetleg az együttesen alkalmazott, főleg metabolizmuson keresztül vagy aktív transzport által kiürülő gyógyszerek csökkent hatásosságát idézheti elő.

Az indukciós hatás mértéke függ a letermovir alkalmazási módjától, valamint a ciklosporinnal történő együttes alkalmazástól. A teljes indukciós hatás a letermovir-kezelés 10–14. napja után várható. Egy bizonyos érintett gyógyszer dinamikus egyensúlyi állapotának eléréséhez szükséges idő szintén befolyásolja a plazmakoncentrációkra gyakorolt teljes hatás eléréséhez szükséges időt.

*In vitro* a letermovir a CYP3A, a CYP2C8, a CYP2B6, a BCRP, az UGT1A1, az OATP2B1 és az OAT3 inhibitora *in vivo* jelentős koncentrációknál. Rendelkezésre állnak a CYP3A4-re, a P-gp-re, az OATP1B1/3-ra és ezen kívül a CYP2C19-re gyakorolt nettó hatást értékelő *in vivo* vizsgálatok. Az egyéb felsorolt enzimekre és transzporterekre gyakorolt *in vivo* nettó hatás nem ismert. A részletes információkat lásd alább.

Nem ismert, hogy a letermovir hatással lehet-e a piperacillin/tazobaktám-, amfotericin B- és mikafungin-expozícióra. A letermovir és e gyógyszerek közötti potenciális interakciót nem vizsgálták. Az indukció miatt csökkent expozíció elméleti kockázata fennáll, azonban a hatás mértéke, és ezáltal a klinikai jelentősége jelenleg ismeretlen.

### *A CYP3A által metabolizált gyógyszerek*

A letermovir *in vivo* a CYP3A közepesen erős inhibitora. A PREVYMIS szájon át alkalmazott midazolámmal (egy CYP3A szubsztrát) történő együttes alkalmazása 2–3-szorosan emelkedett midazolám plazmakoncentrációkat eredményez. A PREVYMIS együttes alkalmazása a kombinációban adott CYP3A szubsztrátok plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős mértékű emelkedését eredményezheti (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

-Ilyen gyógyszerek például bizonyos immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz), a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok és az amiodaron (lásd 1. táblázat). A pimozid és az ergot-alkaloidok ellenjavalltak (lásd 4.3 pont).

A CYP3A gátló hatásának mértéke függ a letermovir alkalmazási módjától, valamint a ciklosporinnal történő együttes alkalmazástól.

Az időfüggő gátlás és az egyidejű indukció miatt lehet, hogy nettó enzimgátló hatás csak a 10–14. nap után érhető el. Egy bizonyos érintett gyógyszer dinamikus egyensúlyi állapotának eléréséhez szükséges idő befolyásolja a plazmakoncentrációkra gyakorolt teljes hatás eléréséhez szükséges időt is. A kezelés befejezésekor a gátló hatás megszűnése 10–14 napot vesz igénybe. Ha monitorozást alkalmaznak, ez a letermovir-kezelés megkezdését és annak leállítását követő első 2 hét során ajánlott (lásd 4.4 pont), valamint 2 hétig a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követően is.

### *Az OATP1B1/3 által transzportált gyógyszerek*

A letermovir az OATP1B1/3 transzporterek gátlója. A PREVYMIS alkalmazása az együttesen alkalmazott OATP1B1/3 szubsztrát gyógyszerek plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős mértékű emelkedését eredményezheti.

-Ilyen gyógyszerek például a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, a fexofenadin, a repaglinid és a gliburid (lásd 1. táblázat). A ciklosporin nélkül alkalmazott letermovir-kezelési rendekkel

összehasonlítva az intravénás alkalmazást követően kifejezettebb a hatás, mint szájon át adott letermovirnál.

A PREVYMIS ciklosporinnal (egy potens OATP1B1/3-inhibitor) történő együttes alkalmazásakor az OATP1B1/3 gátlás mértéke az együttesen alkalmazott gyógyszereknél valószínűleg nagyobb. Ezt figyelembe kell venni a letermovir kezelési rendjének megváltoztatásakor egy OATP1B1/3 szubsztráttal történő kezelés során.

#### *A CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 által metabolizált gyógyszerek*

A PREVYMIS együttes alkalmazása vorikonazollal (egy CYP2C19 szubsztrát) jelentősen csökkent vorikonazol plazmakoncentrációkat eredményez, ami azt mutatja, hogy a letermovir indukálja a CYP2C19-et. Várhatóan a CYP2C9 szintén indukálódik. A letermovir csökkentheti a CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 szubsztrátok expozícióját, amely ezek terápiásnál alacsonyabb vérszintjéhez vezethet.

-Ilyen gyógyszerek például a warfarin, a vorikonazol, a diazepam, a lanzoprazol, az omeprazol, az ezomeprazol, a pantoprazol, a tilidin és a tolbutamid (lásd 1. táblázat).

A hatás várhatóan kevésbé kifejezett a ciklosporin nélkül szájon át adott letermovirnál, mint a ciklosporinnal vagy anélkül intravénásan adott letermovirnál vagy a ciklosporinnal szájon át alkalmazott letermovirnál. Ezt egy CYP2C9 vagy egy CYP2C19 szubsztráttal történő kezelés alatt a letermovir kezelési rendjének megváltoztatásakor figyelembe kell venni. Lásd még fent az indukcióról szóló általános információkat az interakciók időtartamával kapcsolatban.

#### *A CYP2C8 által metabolizált gyógyszerek*

A letermovir *in vitro* gátolja a CYP2C8-at de indukciós potenciálja alapján indukálhatja is a CYP2C8-at. Az *in vivo* nettó hatás ismeretlen.

-A főleg CYP2C8 által eliminált gyógyszerre példa a repaglinid (lásd 1. táblázat). A repaglinid és a ciklosporinnal vagy anélkül adott letermovir együttes alkalmazása nem ajánlott.

#### *A bélben a P-gp által transzportált gyógyszerek*

A letermovir az intestinalis P-gp induktora. A PREVYMIS alkalmazása az olyan együttesen alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációjának klinikailag jelentős csökkenéséhez vezethet, amelyeket a bélben főként a P-gp transzportál. Ilyen például a dabigatrán és a szofoszbuvir.

#### *A CYP2B6, UGT1A1 által metabolizált vagy a BCRP vagy OATP2B1 által transzportált gyógyszerek*

A letermovir *in vivo* egy általános induktor, azonban megfigyelték azt is, hogy *in vitro* a CYP2B6-ot, az UGT1A1-et, a BCRP-t és az OAT2B1-et gátolja. Az *in vivo* nettó hatás ismeretlen. Emiatt a letermovirral történő együttes alkalmazásakor emelkedhet vagy csökkenhet az olyan gyógyszerek plazmakoncentrációja, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai. Ajánlott lehet a további monitorozás. Olvassa el az ilyen készítmények alkalmazási előírását.

-A CYP2B6 által metabolizált gyógyszerek közé tartozik például a bupropion.

-Az UGT1A1 által metabolizált gyógyszerek például a raltegravir és a dolutegravir.

-A BCRP által transzportált gyógyszerek közé tartozik például a rozuvasztatin és a szulfaszalazin.

-Az OATP2B1 által transzportált gyógyszer például a celiprolol.

#### *Az OAT3 vesetranszporter által transzportált gyógyszerek*

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a letermovir az OAT3 inhibitora, tehát a letermovir *in vivo* OAT3-inhibitor lehet. Az OAT3 által transzportált gyógyszerek plazmakoncentrációja megnövekedhet.

-Az OAT3 által transzportált gyógyszerek közé tartozik például a ciprofloxacín, a tenofovir, az imipenem és a cilasztatin.

### Általános információk

Amennyiben a PREVYMIS-szel történő kezelés miatt az együttesen alkalmazott gyógyszerek dózismódosítására kerül sor, az adagolást a PREVYMIS-szel történő kezelés befejezését követően vissza kell állítani. A dózismódosítás az alkalmazási mód vagy az immunszuppresszáns váltásakor is szükséges lehet.



Az 1. táblázat tartalmazza a megállapított vagy a lehetséges, klinikailag jelentős gyógyszerinterakciók felsorolását. Az ismertett gyógyszerinterakciók a PREVYMIS-szel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy olyan várható gyógyszerinterakciók, amelyek a PREVYMIS-szel összefüggésben fordulhatnak elő (lásd 4.3, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

**1. táblázat: Interakciók és az adagolásra vonatkozó ajánlások egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazáskor. Megjegyzés: a táblázat nem teljeskörű, de a klinikailag jelentős interakciókra példákat hoz. Lásd a gyógyszerinterakciókról szóló általános információkat is fent.**

Amennyiben másként nincs feltüntetve, az interakciós vizsgálatokat ciklosporin nélkül adott, szájon át alkalmazott letermovirral végezték. Kérjük figyelembe venni, hogy az interakciós potenciál és a klinikai következmények eltérőek lehetnek, attól függően, hogy a letermovir szájon át vagy intravénásan van-e adagolva, és hogy ciklosporinnal együttesen kerül-e alkalmazásra. Az alkalmazási mód megváltoztatásakor vagy az immunszuppresszáns váltásakor vissza kell térni az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokra.

Együttesen alkalmazott gyógyszer	A koncentrációra gyakorolt hatás <sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C <sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)	A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>Antibiotikumok</b>		
nafcillin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A nafcillin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és nafcillin együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Gomba elleni készítmények</b>		
flukonazol (400 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg egyszeri dózis)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Dinamikus egyensúlyi állapotban az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Dózismódosítás nem szükséges.
itrakonazol (200 mg naponta egyszer <i>per os</i> )/letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dózismódosítás nem szükséges.
pozakonazol <sup>‡</sup> (300 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg naponta)	↔ pozakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dózismódosítás nem szükséges.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
vorikonazol <sup>‡</sup> (200 mg naponta kétszer)/letermovir (480 mg naponta)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 indukció)	Amennyiben együttes alkalmazásra van szükség, a vorikonazol terápiás gyógyszer-szint-monitorozása (TDM, therapeutic drug monitoring) javasolt a letermovir-kezelés megkezdését vagy annak leállítását követő 2 hét során, valamint a letermovir vagy az immunszuppresszáns alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.
<b>Mikobaktérium elleni szerek</b>		
rifabutin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukálás)	A rifabutin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és rifabutin együttes alkalmazása nem javasolt.
rifampicin		
(600 mg egyszeri dózis <i>per os</i> /letermovir (480 mg egyszeri dózis <i>per os</i> )	↔letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás)	
(600 mg egyszeri dózis intravénásan)/letermovir (480 mg egyszeri dózis <i>per os</i> )	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás)	A rifampicin többszöri dózisa csökkenti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és rifampicin együttes alkalmazása nem javasolt.
(600 mg naponta egyszer <i>per os</i> /letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Összesen: OATP1B1/3 és/vagy P-gp gátlás, ill. P-gp/UGT indukció)	
(600 mg naponta egyszer <i>per os</i> (24 órával rifampicin után) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT indukció)	
<b>Antipszichotikumok</b>		
tioridazin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A tioridazin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és tioridazin együttes alkalmazása nem javasolt.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Endothelin-receptor-antagonisták</b>		
bozentán	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A bozentán csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és bozentán együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Vírusellenes szerek</b>		
aciklovir <sup>‡</sup> (400 mg egyszeri dózis) /letermovir (480 mg naponta)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dózismódosítás nem szükséges.
valaciklovir	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ valaciklovir	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Gyógynövénytartalmú készítmények</b>		
közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A közönséges orbáncfű csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját. A PREVYMIS és közönséges orbáncfű tartalmú készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt.
<b>HIV-ellenes gyógyszerek</b>		
efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir (P-gp/UGT indukció)  ↑ vagy ↓ efavirenz (CYP2B6 gátlás vagy indukció)	Az efavirenz csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját. A PREVYMIS és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	Ezek a vírusellenes szerek csökkenthetik a letermovir plazmakoncentrációját. A PREVYMIS és ezen vírusellenes szerek együttes alkalmazása nem javasolt.

Együttesen alkalmazott gyógyszer	A koncentrációra gyakorolt hatás <sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C <sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)	A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok</b>		
atorvasztatin <sup>‡</sup> (20 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↑ atorvasztatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 gátlás)	A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell. Az atorvasztatin dózisa nem haladhatja meg a naponta 20 mg-ot a PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazáskor <sup>#</sup> .  Bár nem vizsgálták, a PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor az atorvasztatin plazmakoncentrációkban bekövetkezett emelkedés mértéke várhatóan magasabb, mint az önmagában alkalmazott PREVYMIS mellett. Ciklosporinnal együtt adott PREVYMIS mellett az atorvasztatin alkalmazása ellenjavallt.
szimvasztatin, pitavasztatin, rozuvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok  (CYP3A OATP1B1/3 gátlás)	A letermovir jelentősen emelheti e sztatinok plazmakoncentrációját. A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazás nem javasolt.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor ellenjavallt ezeket a sztatinokat adni.
fluvasztatin, pravasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok  (OATP1B1/3 és/vagy BCRP gátlás)	A letermovir emelheti a sztatin plazmakoncentrációkat.  A PREVYMIS és e sztatinok együttes alkalmazásakor szükség lehet a sztatinok dózismódosítására <sup>#</sup> . A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor nem javasolt a pravasztatin adása, míg a fluvasztatin esetében szükség lehet a dózismódosításra <sup>#</sup> . A sztatinokkal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, mint pl. a myopathiát szorosan monitorozni kell.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Immunszuppresszánsok</b>		
ciklosporin (50 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A gátlás)	A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a PREVYMIS dózisát naponta egyszer 240 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 és 5.1 pont).
ciklosporin (200 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 gátlás)	A ciklosporin teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a ciklosporin dózisát ennek megfelelően kell módosítani <sup>#</sup> .
mikofenolát-mofetil (1 g egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↔ mikofenolsav AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dózismódosítás nem szükséges.
szirolimusz <sup>‡</sup> (2 mg egyszeri dózis)/letermovir (480 mg naponta)	↑ szirolimusz AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A gátlás)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A szirolimusz teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a szirolimusz dózisát ennek megfelelően kell módosítani <sup>#</sup> . A szirolimusz koncentrációk gyakori monitorozása ajánlott a ciklosporin PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásának megkezdésekor vagy befejezésekor.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor olvassa el a szirolimusz alkalmazási előírásában is a szirolimusz ciklosporinnal történő együttes alkalmazására vonatkozó specifikus adagolási ajánlásokat.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a szirolimusz koncentrációk emelkedésének mértéke nagyobb lehet, mint a csak PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásakor.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
takrolimusz (5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↑ takrolimusz AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A gátlás)	A takrolimusz teljesvér-koncentrációkat gyakran monitorozni kell a kezelés alatt, a PREVYMIS alkalmazási módjának megváltoztatásakor és a PREVYMIS-kezelés befejezésekor, és a takrolimusz dózisát ennek megfelelően kell módosítani <sup>#</sup> .
takrolimusz (5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (80 mg naponta kétszer)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)	
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
etinilösztadiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgesztrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg egyszeri dózis)/ letermovir (480 mg naponta)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Dózismódosítás nem szükséges.
egyéb szisztémásan ható orális fogamzásgátló szteroidok	A fogamzásgátló szteroidok ↓ kockázata	A letermovir csökkentheti az egyéb orális fogamzásgátló szteroidok plazmakoncentrációját, és ezáltal befolyásolja hatásosságukat. A megfelelő fogamzásgátló hatás szájon át adott fogamzásgátlóval való biztosítása érdekében EE és LNG tartalmú készítményeket kell választani.
<b>Antidiabetikus gyógyszerek</b>		
repaglinid	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ vagy ↓ repaglinid  (CYP2C8 indukció, CYP2C8 és OATP1B gátlás)	A letermovir emelheti vagy csökkentheti a repaglinid plazmakoncentrációját. A nettó hatás nem ismert.  Az együttes alkalmazás nem javasolt.  A ciklosporin további OATP1B gátlása miatt a PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a repaglinid plazmakoncentrációk várhatóan emelkednek. Az együttes alkalmazás nem javasolt <sup>#</sup> .

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás† Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
gliburid	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ gliburid  (OATP1B1/3 gátlás CYP3A gátlás, CYP2C9 indukció)	A letermovir emelheti a gliburid plazmakoncentrációját.  A glükózkoncentrációk gyakori monitorozása ajánlott a letermovir-kezelés megkezdését és annak leállítását követő 2 hét során, valamint a letermovir alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor olvassa el a gliburid alkalmazási előírásában a specifikus adagolási ajánlásokat.
<b>Antiepileptikus gyógyszerek (lásd az általános információkat is)</b>		
karbamazepin, fenobarbitál	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A karbamazepin és a fenobarbitál csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációit. A PREVYMIS és karbamazepin vagy fenobarbitál együttes alkalmazása nem javasolt.
fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)  ↓ fenitoin  (CYP2C9/19 indukció)	A fenitoin csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját.  A letermovir csökkentheti a fenitoin plazmakoncentrációját.  A PREVYMIS és fenitoin együttes alkalmazása nem javasolt.
<b>Orális antikoagulánsok</b>		
warfarin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ warfarin  (CYP2C9 indukció)	A letermovir csökkentheti a warfarin plazmakoncentrációját.  A Nemzetközi Normalizált Arányt (INR) gyakran monitorozni kell a warfarin PREVYMIS-kezeléssel történő együttes alkalmazása alatt#. Monitorozás ajánlott az a letermovir-kezelés megkezdését vagy annak leállítását követő 2 hét során, valamint a letermovir vagy az immunszuppresszáns alkalmazási módjának megváltoztatását követő első 2 hétben.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
dabigatrán	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ dabigatrán  (intestinalis P-gp-indukció)	A letermovir csökkentheti a dabigatrán plazmakoncentrációját és csökkentheti a dabigatrán hatásosságát. A dabigatrán csökkent hatásosságának kockázata miatt kerülendő a dabigatrán együttes alkalmazása.  A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a dabigatrán adása ellenjavallt.
<b>Nyugtatók</b>		
midazolám (1 mg egyszeri dózis intravénásan)/ letermovir (240 mg naponta egyszer <i>per os</i> )  midazolám (2 mg egyszeri dózis <i>per os</i> )/ letermovir (240 mg naponta egyszer <i>per os</i> )	↑ midazolám intravénásan: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  <i>per os</i> : AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A gátlás)	A légzésdepressziót és/vagy az elhúzódó szedációt szoros klinikai monitorozás alatt kell tartani a PREVYMIS midazolámmal történő együttes alkalmazásakor. A midazolám dózisének módosítását fontolóra kell venni <sup>#</sup> . A midazolám plazmakoncentráció emelkedése nagyobb lehet a szájon át adott midazolám letermovirrel történő alkalmazásakor a klinikai dózishoz, mint a vizsgált dózishoz.
<b>Opioid-agonisták</b>		
például: alfentanil, fentanil	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ CYP3A metabolizált opioidok  (CYP3A gátlás)	Az e gyógyszerekkel összefüggő mellékhatások gyakori monitorozása ajánlott az együttes alkalmazás alatt. Szükség lehet a CYP3A metabolizált opioidok dózisének módosítására <sup>#</sup> (lásd 4.4 pont). Az alkalmazási mód megváltoztatásakor szintén javasolt a monitorozás. A PREVYMIS ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a CYP3A metabolizált opioidok plazmakoncentrációjában bekövetkezett emelkedés mértéke nagyobb lehet. A légzésdepressziót és/vagy az elhúzódó szedációt szoros klinikai monitorozás alatt kell tartani a ciklosporinnal együtt adott PREVYMIS alfentanillal vagy fentanillal történő együttes alkalmazásakor. Olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírásokat (lásd 4.4 pont).



<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Szívritmuszavar elleni gyógyszerek</b>		
amiodaron	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ amiodaron  (elsődlegesen CYP3A gátlás és CYP2C8 gátlás vagy indukció)	A letermovir emelheti az amiodaron plazmakoncentrációját.  Az együttadás alatt ajánlott az amiodaron mellékhatásainak gyakori monitorozása. Az amiodaron koncentrációkat rendszeresen monitorozni kell az amiodaron PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásakor <sup>#</sup> .
kinidin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ kinidin  (CYP3A gátlás)	A letermovir emelheti a kinidin plazmakoncentrációját.  A PREVYMIS kinidinnel történő együttes alkalmazásakor szoros klinikai monitorozást kell végezni. Olvassa el a vonatkozó Alkalmazási előírást <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaszkuláris gyógyszerek</b>		
digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg egyszeri dózis)/ letermovir (240 mg naponta kétszer)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp indukció)	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Protonpumpagátlók</b>		
omeprazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓omeprazol  (CYP2C19 indukció)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A letermovir csökkentheti a CYP2C19 szubsztrátok plazmakoncentrációját.  Dózismódosításra és klinikai monitorozásra lehet szükség.

<b>Együttesen alkalmazott gyógyszer</b>	<b>A koncentrációra gyakorolt hatás<sup>†</sup> Átlagos arány (90%-os konfidencia intervallum) az AUC, C<sub>max</sub> esetén (várható hatásmechanizmus)</b>	<b>A PREVYMIS-szel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
pantoprazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ pantoprazol  (valószínűleg a CYP2C19 indukció miatt)  Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ letermovir	A letermovir csökkentheti a CYP2C19 szubsztrátok plazmakoncentrációját.  Klinikai monitorozásra és dózismódosításra lehet szükség.
<b>Éberség elősegítésére alkalmazott szerek</b>		
modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ letermovir  (P-gp/UGT indukció)	A modafinil csökkentheti a letermovir plazmakoncentrációját. A PREVYMIS és modafinil együttes alkalmazása nem javasolt.
<p>*A táblázat nem teljeskörű.  <sup>†</sup> ↓ = csökkenés, ↑ = emelkedés  ↔ = nincs klinikailag jelentős változás  <sup>‡</sup> A letermovir együttesen alkalmazott gyógyszerre gyakorolt hatásának értékelésére végzett egyirányú interakciós vizsgálat.  <sup>§</sup> A rifampicin letermovirra gyakorolt hatásai, amelyek az utolsó rifampicin dózis után 24 órával jelentkeznek.  <sup>#</sup> Olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírásokat.</p>		

## Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A letermovir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A PREVYMIS alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a letermovir kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a letermovir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A PREVYMIS alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

## Termékenység

Patkányoknál nem észleltek a nőstények fertilitására gyakorolt hatást. Hím egereknél vagy hím majmoknál nem, hím patkányoknál azonban irreverzibilis heretoxicitást és a fertilitás csökkenését figyelték meg.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A PREVYMIS kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány betegnél fáradtságot és szédülést jelentettek a PREVYMIS-szel történő kezelés alatt, mely befolyásolhatja a betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A PREVYMIS biztonságosságának értékelése három III. fázisú klinikai vizsgálat alapján történt.

#### *HSCT*

A P001 vizsgálatban 565 HSCT-recipient kapott PREVYMIS-t vagy placebót a transzplantációt követő 14. hétig, és biztonságossági utánkövetésük a transzplantációt követő 24. hétig tartott (lásd 5.1 pont). A PREVYMIS-csoportban a vizsgálati alanyok legalább 1%-ánál előforduló és a placebónál tapasztaltnál nagyobb gyakorisággal jelentkező leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (7,2%), a hasmenés (2,4%) és a hányás (1,9%) voltak. A PREVYMIS alkalmazásának abbahagyását eredményező leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (1,6%), a hányás (0,8%) és a hasi fájdalom volt (0,5%).

A P040 vizsgálatban 218 HSCT-recipient kapott PREVYMIS-t vagy placebót a HSCT-t követő 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig), és biztonságossági utánkövetésük a HSCT-t követő 48. hétig tartott (lásd 5.1 pont). A jelentett mellékhatások összhangban voltak a PREVYMIS P001 vizsgálatban meghatározott biztonságossági profiljával.

#### *Veseátültetés*

A P002 vizsgálatban 292 veseátültetésben részesült beteg kapott PREVYMIS-t a transzplantációt követő 28. hétig (~200. napig) (lásd 5.1 pont).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban PREVYMIS-kezelést kapó betegeknél azonosították. Az alább felsorolt mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) vagy nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

### **2. táblázat: A PREVYMIS alkalmazása mellett azonosított mellékhatások**

<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatások</b>
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	étvágycsökkenés
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	dysgeusia, fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	vertigo

<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatások</b>
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hányinger, hasmenés, hányás
Nem gyakori	hasi fájdalom
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nem gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	izomgörcsök
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	magas kreatininszint a vérben
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nem gyakori	fáradtság, perifériás oedema

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

A PREVYMIS humán túlادagolásával kapcsolatban nincs tapasztalat. I. fázisú klinikai vizsgálatokban 86 egészséges vizsgálati alany kapott naponta 720 mg és naponta 1440 mg közötti PREVYMIS dózisokat legfeljebb 14 napig. A mellékhatásprofil hasonló volt a naponta adott 480 mg klinikai dózis mellett megfigyelthez. A PREVYMIS túlادagolásának nincs specifikus ellenszere. Túlادagolás esetén a beteget a mellékhatások észlelése érdekében ajánlott megfigyelés alatt tartani, és a megfelelő tüneti kezelést alkalmazni.

Nem ismert, hogy a dialízis a PREVYMIS érdemi eltávolítását eredményezi-e a szisztémás keringésből.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, közvetlenül ható vírusellenes szerek, ATC kód: J05AX18

#### Hatásmechanizmus

A letermovir gátolja az utódvírus DNS hasításához és csomagolásához szükséges CMV-DNS termináz komplexet. A letermovir hatással van a megfelelő egységnyi hosszúságú genomok kialakulására, és befolyásolja a virionok érését.

#### Antivirális aktivitás

A letermovir EC<sub>50</sub> középértéke, amelyet egy fertőzés sejt kultúra modellben nyert klinikai CMV izolátumokkal szemben mértek, 2,1 nM volt (tartomány: 0,7 nM és 6,1 nM között, n = 74).

## Vírusrezisztencia

### *Sejtkultúrában*

Az UL51, UL56 és UL89 CMV gének kódolják a CMV DNS termináz alegységeit. Sejtkultúrában a letermovirral szemben csökkent érzékenységű CMV mutánsok jelenlétét igazolták. Azok az EC<sub>50</sub>-értékek, amelyek a szubsztitúciókat expresszáló rekombináns CMV mutánsokra vonatkoznak, a pUL51-hez (P91S), a pUL56-hoz (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), valamint a pUL89-hez (N320H, D344E) társulnak, 1,6-<10-szer magasabbak voltak, mint a vad típusú referencia vírusok esetén – ezek a szubsztitúciók várhatóan klinikailag nem relevánsak. Azok az EC<sub>50</sub>-értékek, amelyek a pUL51 szubsztitúciókat, illetve az A95V vagy a pUL56 szubsztitúciókat (N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S és R369T) expresszáló rekombináns CMV mutációkra vonatkoznak, 10–9300-szor magasabbak voltak, mint a vad típusú referenciavírusok esetén. A szubsztitúciók közül néhányat olyan betegeknek igazoltak, akik klinikai vizsgálatokban eredménytelenül részesültek profilaktikus kezelésben (lásd alább).

### *Klinikai vizsgálatokban*

Egy 131 HSCT-recipient bevonásával végzett, a letermovir naponta adott 60, 120, vagy 240 mg-os dózist vagy placebót legfeljebb 84 napig értékelő IIb. fázisú vizsgálatban 12, profilaktikus kezelésben eredménytelenül részesülő, és a vizsgálathoz mintával rendelkező, letermovirral kezelt vizsgálati alanytól nyert mintákon végezték el az UL56 (231 és 369 közötti aminosav) egy kiválasztott régiójának DNS szekvencia elemzését. Egy (naponta 60 mg-ot kapó) vizsgálati alany rendelkezett letermovir-rezisztens genotípusú variánssal (GV) (V236M).

Egy III. fázisú vizsgálatban (P001) 40, a teljes elemzési csoportból (full analysis set, FAS) származó, profilaktikus kezelésben eredménytelenül részesülő, és a vizsgálathoz mintával rendelkező, letermovir-kezelésben részesülő vizsgálati alanytól nyert mintákon végezték el az UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS szekvencia elemzését. Két vizsgálati alanyánál mutattak ki letermovir-rezisztens genotípusú variánsokat, mindkettőnél a szubsztitúció a pUL56-hoz társult. Az egyik vizsgálati alany V236M szubsztitúcióval, a másik vizsgálati alany pedig E237G szubsztitúcióval rendelkezett. Egy olyan további vizsgálati alany, akinél kiinduláskor CMV-DNS-t igazoltak (és ezért nem került a teljes elemzési csoportba), rendelkezett pUL56 szubsztitúciókkal (C325W és R369T) a letermovir-kezelés leállítását követően.

Egy III. fázisú vizsgálatban (P040) 32 olyan vizsgálati alanytól nyert mintán végezték el az UL51, UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS-szekvencia-elemzését, akiknél (függetlenül a kezelési csoporttól) a profilaxis nem volt eredményes vagy korán leállították a kezelésüket CMV-viraemia fennállása mellett. Nem észleltek letermovir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókat a validált 5%-os vizsgálati határérték felett.

Egy III. fázisú vizsgálatban (P002) 52 olyan, letermovir-kezelésben részesülő vizsgálati alanytól nyert mintákon végezték el az UL51, UL56 és UL89 teljes kódoló régióinak DNS-szekvencia-elemzését, akiknél CMV-betegség alakult ki vagy korán leállították a kezelésüket CMV-viraemia fennállása mellett. Nem észleltek letermovir-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókat a validált 5%-os vizsgálati határérték felett.

## Keresztrezisztencia

A keresztrezisztencia előfordulása nem valószínű eltérő hatásmechanizmusú gyógyszerekkel szemben. A letermovir teljes mértékben aktív a CMV-DNS polimerázgátlókra (ganciklovir, cidofovir és foszkarnet) rezisztenciát mutató, szubsztitúciókkal rendelkező víruspopulációkkal szemben. Egy rekombináns CMV törzs panel, amelynek szubsztitúciói rezisztenciát mutattak a letermovirra, teljes mértékben érzékeny volt a cidofovirra, a foszkarnetre és a ganciklovirra, kivéve egy olyan pUL56 E237G szubsztitúciókkal rendelkező, rekombináns törzset, amely a vad típusúhoz képest a ganciklovir érzékenységének 2,1-szeres csökkenését eredményezi.

### Szív-elektrofiziológia

Az intravénásan alkalmazott, legfeljebb 960 mg-os letermovir-dózisok QTc-szakaszra gyakorolt hatását egy randomizált, egyszeres dózisú, placebo- és aktív kontrollos (400 mg szájon át adott moxifloxacin) 4 periódusú, keresztezett, részletes QT-vizsgálatban értékelték, 38 egészséges vizsgálati alany bevonásával. A letermovir nem okoz klinikailag jelentős mértékű QTc-megnyúlást az intravénásan alkalmazott, legfeljebb 960 mg-os dózis alkalmazását követően, mely dózis mellett a plazmakoncentrációk hozzávetőleg 2-szer magasabbak az intravénásan alkalmazott 480 mg-os dózisonál megfigyelteknél.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT) részesült CMV-szeropozitív [R+] felnőttek*

*P001: Profilaxis a 14. hétig (~100 napig) a HSCT után*

A CMV-fertőzés vagy -betegség megelőzésére alkalmazott letermovir-profilaxis értékelése céljából a letermovir hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (P001) allogén haemopoeticus őssejt átültetésben (HSCT) részesült, CMV-szeropozitív [R+] felnőttek bevonásával vizsgálták. A betegeket (2:1 arányban) randomizálták vagy naponta egyszer alkalmazott 480 mg letermovirra, amelyet 240 mg-ra változtattak ciklosporinnal történő együttes alkalmazáskor, vagy placebóra. A randomizációt a vizsgálati hely és a CMV reaktiváció vizsgálatba való belépéskor fennálló kockázata (magas vs. alacsony) szerint stratifikálták. A letermovir alkalmazását a HSCT után (0.-28. nap a HSCT után) kezdték meg, és azt a HSCT-t követő 14. hétig folytatták. A letermovirt szájon át vagy intravénásan alkalmazták. A letermovir dózisa azonos volt, függetlenül az alkalmazás módjától. A vizsgálati alanyoknál az elsődleges hatásossági végpontot a HSCT-t követő 24. hétig monitorozták, a HSCT-t követő 48. hétig tartó tovább követéssel.

A CMV-DNS-t a HSCT-t követő 14. hétig hetente, és azután a HSCT-t követő 24. hétig minden második héten monitorozták a vizsgálati alanyoknál, standard ellátásként CMV preemptív kezelés megkezdése mellett, amennyiben a CMV DNAemia-t klinikailag jelentősnek ítélték. A vizsgálati alanyokat a HSCT-t követő 48. hétig tovább követték.

Az 565 kezelt vizsgálati alany közül 373 vizsgálati alany kapott letermovirt (beleértve a legalább egy intravénás dózist kapó 99 vizsgálati alanyt is), és 192 kapott placebót (beleértve a legalább egy intravénás dózist kapó 48 vizsgálati alanyt is). A letermovir-kezelés megkezdésének medián ideje a transzplantációt követő 9 nap volt. A vizsgálati alanyok 37%-ánál volt graft megtapadás a vizsgálat elkezdésekor. A medián életkor 54 év volt (tartomány: 18–78 év); 56 vizsgálati alany (15,0%) volt 65 éves vagy idősebb; 58%-uk férfi, 82%-uk fehér bőrű, 10%-uk ázsiai, 2%-uk fekete bőrű vagy afrikai, és 7%-uk hispán vagy latin volt. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok 50%-a kapott myeloablatív-kezelést, 52%-uk kapott ciklosporint, és 42%-uk kapott takrolimuszt. A transzplantáció leggyakoribb elsődleges oka az akut myeloid leukaemia (38%), a myeloblasticus szindróma (15%) és a lymphoma (13%) volt. A vizsgálati alanyok tizenkét százaléka (12%) volt CMV-DNS-positív a vizsgálatba történő belépéskor.

A vizsgálatba történő belépéskor a vizsgálati alanyok 31%-a volt a reaktiváció szempontjából nagy kockázatú a következő kritériumok közül egy vagy több szerint: humán leukocyt-antigén (HLA) -rokon (testvér) donor legalább egy eltéréssel a következő három HLA allél egyikénél: HLA-A, -B vagy -DR, haploidentikus donor; nem rokon donor legalább egy eltéréssel a következő négy HLA allél egyikénél: HLA-A, -B, -C és -DRB1; őssejtforrásként köldökzsinórvér használata; *ex vivo* T-sejt depletált graftok használata; szisztémás kortikoszteroidokat igénylő 2. vagy magasabb fokú *graft-versus-host* betegség (Graft-Versus-Host Disease, GVHD).

*Elsődleges hatásossági végpont*

A P001 vizsgálatban a klinikailag jelentős CMV-fertőzés elsődleges hatásossági végpontját a CMV-ellenes preemptív-terápiát (PET) igénylő CMV DNAemia előfordulásával vagy a CMV végszerv betegség előfordulásával definiálták. A vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő (Non-Completer = Failure, NC = F) módszert alkalmazták, mely alapján sikertelennek tekintették azoknak a vizsgálati alanyoknak a kezelését, akik a HSCT-t követő 24. hét előtt léptek ki a vizsgálatból, vagy akiknél a HSCT-t követő 24. héten hiányzott az eredmény.

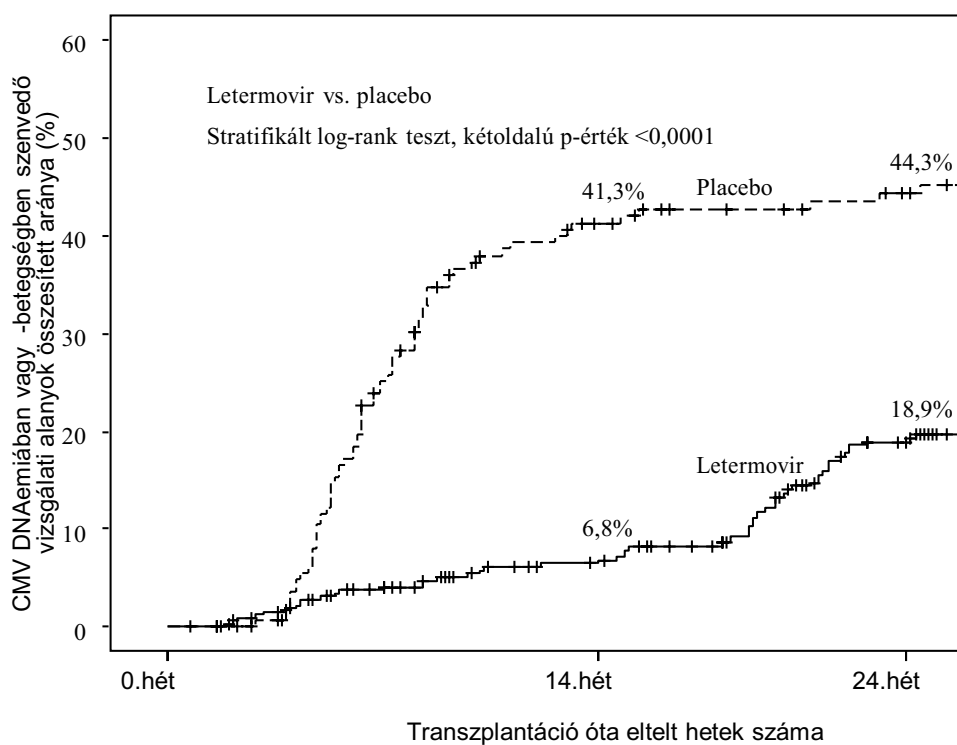
Az elsődleges végpont elemzésekor a letermovir hatásosabbnak bizonyult a placebónál, lásd 3. táblázat. A -23,5%-os becsült kezelési különbség statisztikailag jelentős volt (egyoldalas p-érték < 0,0001).

**3. táblázat: P001: Hatásossági eredmények HSCT-recipienteknél (NC = F módszer, FAS populáció)**

Paraméter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Elsődleges hatásossági végpont (Profilaktikus kezelésben eredménytelenül részesülő vizsgálati alanyok aránya a 24. hétig)	122 (37,5)	103 (60,6)
Az eredménytelenség okai†		
Klinikailag jelentős CMV-fertőzés	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-ellenes PET-et igénylő CMV DNAemia	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV végszerv betegség	5 (1,5)	3 (1,8)
Kilépés a vizsgálatból	56 (17,2)	27 (15,9)
Hiányzó eredmény	9 (2,8)	5 (2,9)
Alcsoportokra korrigált kezelési különbség (letermovir-placebo)§		
Különbség (95%-os CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-érték	<0,0001	
† Valamennyi sikertelenségi kategória kölcsönösen kizárólagos, és a kategória hierarchián alapul a feltüntetett sorrendben.		
§ Alcsoportokra korrigált Mantel-Haenszel módszert alkalmaztak a százalékos válaszokban a kezelési különbségekre vonatkozó 95%-os CI és p-érték kiszámolására; az egyes alcsoportokban (magas vagy alacsony kockázat) a különbséget a karonkénti mintanagyság harmonikus átlagával súlyozták. Egy egyoldalas p-értéket ≤ 0,0249 alkalmaztak a statisztikai szignifikancia feltüntetésére.		
FAS=Full analysis set = teljes elemzési csoport; a FAS-be tartoznak azok a randomizált vizsgálati alanyok, akik a vizsgálati készítményből legalább egy dózist kaptak, és kizárja a vizsgálatba történő belépéskor kimutatható CMV-DNS-sel rendelkező vizsgálati alanyokat. A hiányzó adatok kezelésének szempontjai: a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő (NC = F) módszer. A NC = F módszernél a sikertelenség definíciója: valamennyi vizsgálati alany, aki klinikailag jelentős CMV-fertőzésben szenved, vagy a vizsgálatból idő előtt kilépett, vagy a transzplantációt követő 24. hétig tartó vizitig hiányzott nála az eredmény.		
N = A vizsgálati alanyok száma kezelési csoportonként.		
N (%) = A vizsgálati alanyok száma (százalék) alkategóriánként.		
Megjegyzés: Az 1. napon kimutatható CMV DNS-sel rendelkező vizsgálati alanyok aránya, akiknél a HSCT-t követő 24. hétig klinikailag jelentős CMV fertőzés lépett fel, 64,6% (31/48) volt a letermovir-csoportban, összehasonlítva a placebo-csoportban megfigyelt 90,9%-kal (20/22). A becsült különbség (95%-os CI a különbség tekintetében) -26,1% (-45,9%, -6,3%) volt, <0,0048 nominális egyoldalas p-értékkel.		

A letermovirral kezelt vizsgálati alanyoknál a HSCT-t követő 14. hét után a CMV DNAemiával összefüggő tényezők közé tartozott a CMV reaktiváció magas kockázata a vizsgálatba történő belépéskor, a *graft-versus-host* betegség, a kortikoszteroidok alkalmazása, és a CMV-negatív donor szerostátusz.

**1. ábra: P001: A CMV-ellenes PET megkezdéséig vagy a CMV célszerv betegség kialakulásáig eltelt idő ábrázolása Kaplan-Meier görbén a transzplantációt követő 24. hétig HSCT-recipienseknél (FAS populáció)**



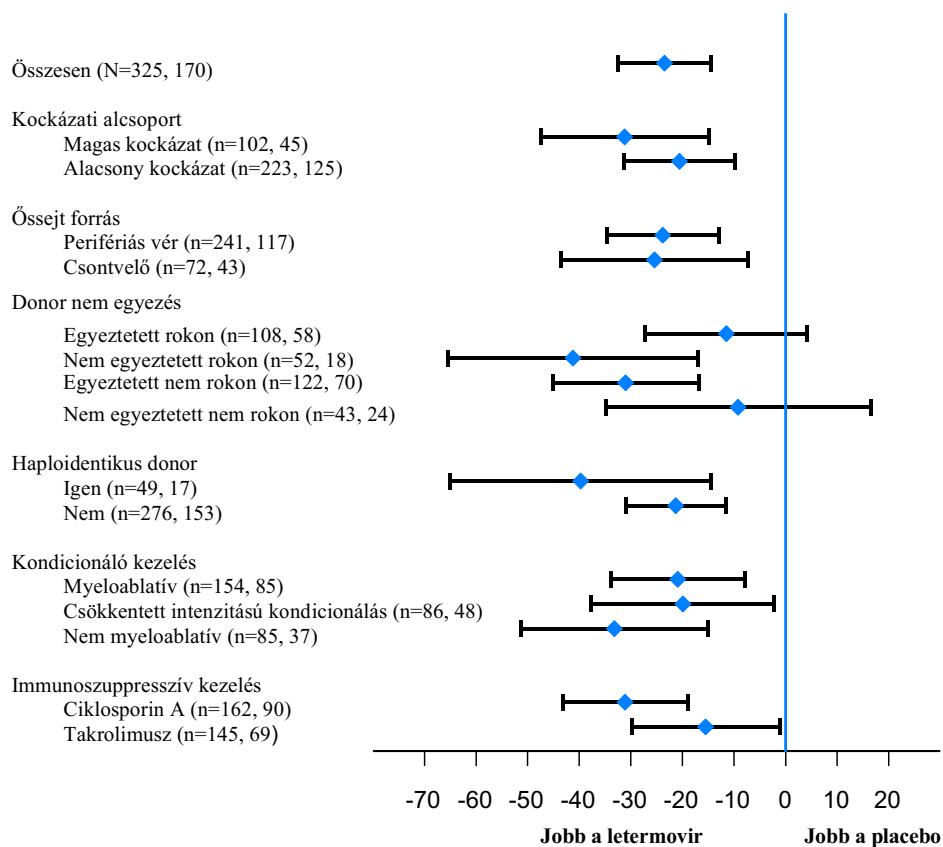
Kockázati csoportba tartozók száma			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

A PREVYMIS- és a placebo-csoportok között nem volt különbség a graft megtapadás előfordulásában vagy az addig eltelt idő tekintetében.

A letermovir hatásossága következetesen kedvezőbb volt az alacsony és magas kockázatúakat, a kondicionáló kezelést kapókat, és az egyidejű immunszuppresszáns kezelést kapókat is (lásd 2. ábra).



**2. ábra: P001: Fasor ábra a CMV-ellenes PET-et megkezdő vagy a CMV végszerv betegségben szenvedő vizsgálati alanyok arányára vonatkozóan a HSCT-t követő 24. hétig a kiválasztott alcsoportokban (NC = F módszer, FAS populáció)**



Leermovir - placebo különbség (%) és 95%-os CI

NC = F, Non-Completer = Failure, a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek tekintő módszer. A NC = F módszernél sikertelenséget állapítottak meg azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik kiléptek a vizsgálatból a transzplantációt követő 24. hét előtt vagy a transzplantációt követő 24. héten hiányzott náluk az eredmény.

**P040: Profilaxis a HSCT utáni 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig)**

A késői CMV-fertőzés és -betegség kockázatának kitett betegek kiterjesztett – a HSCT utáni 14. héttől (~100. naptól) a 28. hétig (~200. napig) tartó – letermovir-profilaxisának hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (P040) során elemezték allogén HSCT-ben részesült CMV-szeropozitív, felnőtt recipiensek (R+) körében. Azokat az alkalmas vizsgálati alanyokat, akik a HSCT utáni ~100. napig befejezték a letermovir profilaxist, randomizálták (2:1 arányban), hogy letermovirt vagy placebo-t kapjanak a HSCT utáni 14. héttől a 28. hétig. A vizsgálati alanyokat a HSCT utáni 28. hétig monitorozták az elsődleges hatásossági végpont tekintetében, majd a HSCT utáni 48. hétig követték őket kezelés nélkül.

A 218 kezelt vizsgálati alany közül 144 kapott letermovirt, 74 pedig placebo-t. Medián életkoruk 55 év volt (tartomány: 20–74 év); 62%-uk férfi; 79%-uk fehér bőrű; 11%-uk ázsiai; 2%-uk fekete bőrű volt; 10%-uk pedig hispán vagy latin származású volt. A transzplantáció leggyakoribb okai az akut myeloid leukaemia (42%), az akut limfocitás leukaemia (15%) és a myelodysplasiás szindróma (11%) voltak.

A vizsgálatba való belépéskor minden alanyánál fennálltak a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázati tényezői, 64%-uknál két vagy több kockázati tényező is fennállt. A kockázati tényezők közé a következők tartoztak: HLA-rokon (testvér) donor, akinél legalább egy eltérés volt a következő három HLA-gén lókuszon: HLA-A, -B vagy -DR; haploidentikus donor; nem rokon donor, akinél legalább egy eltérés volt a következő négy HLA-gén lókuszon: HLA-A, -B, -C és -DRB1; köldökzsínórvér felhasználása össejtforrásként; *ex vivo* T-sejt-depletált graftok

alkalmazása; anti-thymocita globulin alkalmazása; alemtuzumab alkalmazása; szisztémás prednizon (vagy azzal egyenértékű szteroid) alkalmazása  $\geq 1$  mg/ttkg dózisban naponta.

*Elsődleges hatásossági végpont*

A P040 elsődleges hatásossági végpontja a klinikailag jelentős CMV-fertőzés incidenciája volt a HSCT utáni 28. hétig. A klinikailag jelentős CMV-fertőzést úgy határozták meg, mint vagy CMV okozta célszervi betegség kialakulását, vagy anti-CMV PET indítását a dokumentált CMV-viraemia és az alany klinikai állapota alapján. A megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítést alkalmazták, ahol eredménytelenségként azon vizsgálati alanyok eseteivel számoltak, akiknél klinikailag jelentős CMV-fertőzés alakult ki, vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot viraemia miatt.

A letermovir a placebónál nagyobb hatásosságot mutatott az elsődleges végpont elemzésében (lásd 4. táblázat). A  $-16,1\%$ -os becsült kezelési különbség statisztikailag szignifikáns volt (egyoldalas  $p$ -érték =  $0,0005$ ). A hatásosság terén a letermovir következetesen jobbnak mutatkozott a vizsgálati alanyok jellemzői (életkor, nem, rassz), illetve a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázati tényezői alapján létrehozott alcsoportok között.

**4. táblázat: P040: Hatásossági eredmények a késői CMV-fertőzés és -betegség kockázatának kitétt HSCT-recipiensek körében (OF megközelítés, FAS populáció)**

Paraméter	Letermovir (~200 nap letermovir) (N = 144) n (%)	Placebo (~100 nap letermovir) (N = 74) n (%)
<b>Eredménytelenség*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinikailag jelentős CMV-fertőzés a 28. hétig <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
PET indítása dokumentált CMV-viraemia alapján	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV okozta célszervbetegség	1 (0,7)	2 (2,7)
Kiesés a vizsgálatból CMV-viraemiával a 28. hét előtt	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Rétegek szerint korrigált kezelési különbség (letermovir (~200 napos letermovir)-placebo (~100 napos letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Különbség (95%-os CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-érték	0,0005	
<p>* Az eredménytelenség kategóriái kölcsönösen kizárják egymást, és a kategóriák hierarchiáján alapulnak a felsorolt sorrendben.</p> <p><sup>†</sup> A klinikailag jelentős CMV-fertőzés definíciója: CMV okozta célszervbetegség (bizonyított vagy valószínű), illetve PET indítása dokumentált CMV-viraemia és az alany klinikai állapota alapján.</p> <p><sup>‡</sup> A terápiás válasz százalékaival kifejezett kezelési különbségek 95%-os konfidenciaintervallumát és p-értékét rétegek szerinti korrekcióval végzett Mantel–Haenszel-módszerrel számították ki, a különbséget az egyes rétegek karonkénti mintaméretének harmonikus átlagával súlyozva (haploidentikus donor: igen vagy nem). A statisztikai szignifikancia megállapításához az egyoldalas p-értéknek <math>\leq 0,0249</math>-nek kellett lennie.</p> <p>Hiányzó értékek kezelése: megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítés. Az OF megközelítéssel az eredménytelenséget úgy határozták meg, mint minden olyan beteget, akinél klinikailag jelentős CMV-fertőzés alakult ki, vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot CMV-viraemia kapcsán a HSCT utáni 14. héttől (~100. nap) a 28. hétig (~200. nap) tartó időszakban.</p> <p>N = A vizsgálati alanyok száma az egyes kezelési csoportokban.</p> <p>n (%) = A vizsgálati alanyok száma (százaléka) alkategóriánként.</p>		

P002: *Felnőtt, CMV-szeronegatív recipiensek, akik CMV-szeropozitív donortól kaptak vesét [D+/R-]* Vesetranszplantált betegeknél a CMV-betegséggel szembeni prevencióként alkalmazott letermovir-profilaxis hatásosságát egy multicentrikus, kettős vak, aktív komparátorral végzett III. fázisú non-inferioritási vizsgálatban értékelték (P002) értékelték nagy kockázatú felnőtt vesetranszplantált betegek [D+/R-] bevonásával. A vizsgálati alanyokat randomizálták (1:1 arányban) letermovir- vagy valganciklovir-kezelésre. A letermovirt az aciklovirral párhuzamosan alkalmazták. A valganciklovirt aciklovirt helyettesítő placeboval egyidejűleg adták. A randomizációt aszerint rétegezték, hogy alkalmaztak-e vagy sem erősen cytolyticus antilimfocita immunterápiát az indukció során. A letermovir vagy valganciklovir adását a veseátültetést követő 0. és 7. nap között kezdték el, és a transzplantációt követő 28. hétig (~200. napig) folytatták. Az alanyokat a transzplantációt követő 52. hétig monitorozták.

Az 589 kezelt vizsgálati alany közül 292 kapott letermovirt és 297 valganciklovirt. A medián életkor 51 év volt (tartomány: 18–82 év); 72%-uk volt férfi; 84%-uk fehér bőrű; 2%-uk ázsiai; 9%-uk fekete bőrű; 17%-uk hispán vagy latin; és 60%-uk kapott vesét cadaver donortól. A transzplantáció

leggyakoribb elsődleges oka a veleszületett cisztás vesebetegség (17%), a hypertonia (16%) és a cukorbetegség/diabéteszes nephropathia (14%) volt.

#### *Elsődleges hatásossági végpont*

A P002 elsődleges hatásossági végpontja a CMV-betegség (CMV okozta célszervbetegség vagy CMV-szindróma, amelyet független bírálóbizottság erősített meg) incidenciája volt a transzplantációt követő 52. hétig. A megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítést alkalmazták, ahol azon betegek esetét, akik bármilyen okból idő előtt abbahagyták a vizsgálatot, vagy a meghatározott időpontban hiányoztak az adataik, nem tekintették eredménytelenségnek.

A letermovir az elsődleges végpont analízisében non-inferioritást mutatott, azaz nem bizonyult rosszabbnak a valganciklovirnál (lásd 5. táblázat).

#### **5. táblázat: P002 hatásossági eredmények vesetranszplantált betegeknél (OF megközelítés, FAS populáció)**

<b>Paraméter</b>	<b>Letermovir (N = 289) n (%)</b>	<b>Valganciklovir (N = 297) n (%)</b>
<b>CMV-betegség* az 52. hétig</b>	<b>30 (10,4)</b>	<b>35 (11,8)</b>
<b>Rétegek szerint korrigált kezelési különbség (letermovir-valganciklovir)<sup>†</sup></b>		
Különbség (95%-os CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-betegség, amelyet független bírálóbizottság erősített meg.

<sup>†</sup> A terápiás válasz százalékával kifejezett kezelési különbségek 95%-os konfidenciaintervallumát rétegek szerinti korrekcióval végzett Mantel–Haenszel-módszerrel számították ki, a különbséget az egyes rétegek karonkénti mintaméretének harmonikus átlagával súlyozva (alkalmaztak-e vagy sem erősen cytolyticus antilimfocita immunterápiát az indukció során).

<sup>‡</sup>10%-os non-inferioritási határt alkalmazva a letermovir nem rosszabb a valganciklovirnál.

Hiányzó értékek kezelése: megfigyelt eredménytelenség (Observed Failure, OF) megközelítés. Az OF megközelítés alapján azon betegek esetét, akik bármilyen okból idő előtt abbahagyták a vizsgálatot, nem tekintették eredménytelenségnek.

Megjegyzés: A randomizációval a letermovir-csoportba sorolt alanyok aciklovirt kaptak herpes simplex vírus (HSV) és varicella zoster vírus (VZV) profilaxis céljából. A valganciklovir-csoportba randomizált betegek aciklovirt helyettesítő placebót kaptak.

N = A vizsgálati alanyok száma az egyes kezelési csoportokban.

n (%) = A vizsgálati alanyok száma (százaléka) alkategóriánként.

A hatásosság minden alcsoportban – nem, életkor, rassz, régió, erősen cytolyticus, antilimfocita immunterápia alkalmazása vagy nem alkalmazása az indukció során – hasonló volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a PREVYMIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a cytomegalovírus-fertőzés profilaxisára vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával jellemezték a letermovir farmakokinetikáját a szájon át történő és az intravénás alkalmazást követően. A letermovir expozíciója a dózisarányosnál nagyobb mértékben növekedett mind a szájon át történő, mind az intravénás alkalmazásnál. E mechanizmus

valószínűleg az OATP1B1/3 szaturáció/autoinhibíció. A letermovir farmakokinetikáját HSCT-recipienteknél a szájon át történő és az intravénás alkalmazást követően (6. táblázat), valamint vesetranszplantáltaknál a szájon át történő alkalmazást követően is meghatározták (7. táblázat).

#### *Egészséges alanyok*

A geometriai átlag dinamikus egyensúlyi állapot AUC-értéke 71 500 ng•h/ml, és C<sub>max</sub>-értéke 13 000 ng/ml volt a 480 mg, naponta egyszer, szájon át alkalmazott letermovirnál.

A letermovir a dinamikus egyensúlyi állapotot 9–10 nap alatt érte el, az akkumulációs arány az AUC tekintetében 1,2, a C<sub>max</sub> tekintetében 1 volt.

#### *HSCT-recipientek*

A letermovir AUC-értéket a III. fázisú P001 vizsgálatból nyert adatok felhasználásával, populációs farmakokinetikai elemzések alkalmazásával becsülték meg (lásd 6. táblázat). A kezelési rendeknél jelentkező expozíció-eltérések klinikailag nem jelentősek. A hatásosság összhangban volt a P001 vizsgálatban megfigyelt expozíciós tartományokban.

**6. táblázat: Letermovir AUC-értékek (ng×h/ml) HSCT-recipienteknél**

Kezelési protokoll	Medián (90%-os predikciós intervallum)*
480 mg szájon át adva, ciklosporin nélkül	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravénásan, ciklosporin nélkül	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg szájon át adva, ciklosporinnal	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravénásan, ciklosporinnal	70 300 (46 200, 106 000)
* Populációs post-hoc predikciók a populációs PK elemzésből, III. fázis adatok felhasználásával	

#### *Veseátültetésben részesült betegek*

A letermovir AUC-értékét a III. fázisú P002 vizsgálatból nyert adatok felhasználásával, populációs farmakokinetikai elemzések alkalmazásával becsülték meg (lásd 7. táblázat). A hatásosság összhangban volt a P002 vizsgálatban megfigyelt expozíciós tartományokban.

**7. táblázat: Letermovir AUC-értékek (ng×h/ml) veseátültetésben részesült betegeknek**

Kezelési protokoll	Medián (90%-os predikciós intervallum)*
480 mg szájon át adva, ciklosporin nélkül	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg szájon át adva, ciklosporinnal	57 700 (26 900, 135 000)
* A medián értékek és a 90%-os predikciós intervallumok III. fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai modelljének felhasználásával végzett szimuláción alapulnak egyének közötti variabilitás figyelembevételével. Megjegyzés: A letermovir farmakokinetikáját nem vizsgálták veseátültetésben részesült betegeknek intravénás alkalmazást követően. Az intravénás alkalmazást követően várható AUC-érték azonban hasonló a HSCT-recipienteknél az intravénás alkalmazást követő, modellezés által előre jelzett AUC-értékhez (6. táblázat).	

#### Felszívódás

A letermovir gyorsan felszívódott, melynek medián ideje a maximális plazmakoncentráció (t<sub>max</sub>) eléréséhez 1,5 óra–3,0 óra volt és bifázisos módon csökkent. HSCT-recipienteknél a letermovir biohasznosulását hozzávetőlegesen 35%-ra becsülték a naponta egyszer, szájon át, ciklosporin nélkül alkalmazott 480 mg letermovirnál. A biohasznosulás egyének közötti variabilitását hozzávetőlegesen 37%-ra becsülték. Veseátültetésben részesült betegeknek a letermovir biohasznosulását hozzávetőleg 60%-ra becsülték a naponta egyszer 480 mg letermovir szájon át, ciklosporin nélküli alkalmazásakor.

### *A ciklosporin hatása*

HSCT-recipienteknél a ciklosporinnal történő együttes alkalmazás az OATP1B-gátlás miatt emelte a letermovir plazmakoncentrációját. A letermovir biohasznosulását a betegeknek hozzávetőleg 85%-ra becsülték a naponta egyszer, szájon át, ciklosporinnal alkalmazott 240 mg letermovirnál.

A letermovir ciklosporinnal történő együttes alkalmazásakor a letermovir ajánlott dózisa 240 mg naponta egyszer (lásd 4.2 pont).

### *Étkezés hatása*

Egészséges vizsgálati alanyoknál a letermovir egyszeri, 480 mg-os dózisének szájon át történő alkalmazása standard magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt adva nem volt hatással az össz-expozícióra (AUC), és a letermovir csúskoncentrációjának ( $C_{max}$ ) hozzávetőleg 30%-os emelkedését eredményezte. A letermovir szájon át alkalmazható étkezés közben vagy attól függetlenül, ahogyan ezt a klinikai vizsgálatokban tették (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján HSCT-recipienteknél az eloszlás átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata becslések szerint 45,5 l az intravénás alkalmazást követően.

A letermovir *in vitro* nagymértékben kötődik (98,2%) a humán plazmafehérjékhez, az értékelt koncentrációs tartománytól (3 – 100 mg/l) függetlenül. Alacsonyabb koncentrációknál megfigyeltek némi szaturációt. A letermovir *in vitro* értékelt vér-plazma megoszlása 0,56, és független a koncentrációs tartománytól (0,1–10 mg/l).

Preklinikai eloszlási vizsgálatokban a letermovir az emésztőrendszerben, az epevezetékben és a májban megfigyelt legmagasabb koncentrációkkal, és az agyban megfigyelt alacsony koncentrációkkal jut el a szervekhez és szövetekhez.

### Biotranszformáció

A plazmában a letermovirral összefüggő összetevők többsége változatlan naiv vegyület (96,6%). Jelentős metabolitokat nem lehet kimutatni a plazmában. A letermovir részben az UGT1A1/1A3 által mediált glükuronidáción keresztül ürül ki.

### Elimináció

A letermovir átlagos látszólagos felezési ideje hozzávetőleg 12 óra az egészséges vizsgálati alanyoknál, 480 mg intravénásan alkalmazott letermovir esetében. A letermovir elsődleges eliminációs útvonalai az epén keresztül történő kiürülés, valamint a direkt glükuronidáció. A folyamat az OATP1B1 és 3 transzporterek májba történő felvételével jár, melyet az UGT1A1/3 által katalizált glükuronidáció követ.

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir látszólagos dinamikus egyensúlyi állapotú clearance-értéke becslések szerint a HSCT-recipienteknél 4,84 l/h, 480 mg intravénás dózis alkalmazását követően. A CL egyének közötti variabilitása becslések szerint hozzávetőleg 24,6%.

### Kiválasztás

A radioaktív izotóppal jelzett letermovir szájon át történő alkalmazását követően a radioaktivitás 93,3%-a volt visszanyerhető a székletből. A letermovir túlnyomó része az epén keresztül ürül ki változatlan naiv vegyületként, ezen belül a székletben kis mennyiségben (a dózis 6%-a) acil-glükuronid metabolitként. A székletbe ürülő acil-glükuronid nem stabil. A letermovir vizelettel történő kiürülése elhanyagolható volt (a dózis <2%-a).

## Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

### *Májkárosodás*

A szabad letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 81%-kal és 4-szer volt magasabb azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium [CP-B], pontszám: 7–9) és súlyos (Child–Pugh C stádium [CP-C], pontszám: 10–15) májkárosodásban szenvedtek, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A letermovir-expozíció változásai közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál klinikailag nem jelentősek.

A szabad letermovir expozíciójának kifejezett emelkedése várható azoknál a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akik közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban is szenvednek (lásd 4.2 pont).

### *Vesekárosodás*

#### *A vesekárosodásban szenvedők populációjában végzett klinikai vizsgálat*

A szabad letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 115%-kal volt magasabb a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR: 31–56,8 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő vizsgálati alanyoknál, és 81%-kal volt magasabb súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR: 11,9–28,1 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő vizsgálati alanyoknál, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A letermovir-expozíció változásai közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú vesekárosodás miatt klinikailag nem tekintendők jelentősnek. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyokat nem vizsgálták.

#### *Vesetranszplantáció után (P002)*

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a letermovir AUC-értéke hozzávetőleg 12%-kal volt magasabb az enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 60, de kisebb, mint 90 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál, 27%-kal volt magasabb a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 30, de kisebb, mint 60 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál és 35%-kal volt magasabb súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl legalább 15, de kisebb, mint 30 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyoknál azokhoz a vizsgálati alanyokhoz képest, akiknél a CrCl legalább 90 ml/perc volt. Ezek az eltérések nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

### *Testtömeg*

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 18,7%-kal alacsonyabb a 80–100 kg testtömegű vizsgálati alanyoknál a 67 kg testtömegűekhez képest. Vesetranszplantált betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések (P002) alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 26%-kal alacsonyabb a 80 kg-nál nagyobb testtömegű vizsgálati alanyoknál a legfeljebb 80 kg testtömegűekhez képest. Ezek az eltérések klinikailag nem relevánsak.

### *Rassz*

Egészséges vizsgálati alanyok bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir AUC-értéke becslések szerint 33,2%-kal magasabb az ázsiaiaknál, mint a fehér bőrűeknél. Ez az eltérés klinikailag nem releváns.

### *Nem*

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a letermovir farmakokinetikájában nincs eltérés a nőknél a férfiakhoz képest.

### *Idősek*

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkornak nincs hatása a letermovir farmakokinetikájára. Az életkor alapján dózismódosításra nincs szükség.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Általános toxicitás

Irreverzibilis testicularis toxicitást csak patkányoknál figyeltek meg, az ajánlott humán dózis (RHD, recommended human dose) mellett embereknél megfigyelt expozíciós szinteket  $\geq 3$ -szorosán meghaladó szisztémás expozíciós szintek (AUC) mellett. E toxicitást a tubuli seminiferi degeneráció, az oligospermia és a mellékherékben található sejttörmelék jellemezte, csökkent here- és mellékhere-tömeeggel. Patkányoknál nem fordult elő heretoxicitás az RHD mellett embereknél megfigyelt expozíciós szintekhez hasonló szisztémás expozíciós szintek (AUC) mellett. Egereknél és majmokban nem figyeltek meg heretoxicitást a legmagasabb dózisoknál, az RHD mellett embereknél megfigyelt expozíciós szinteket legfeljebb 4-szeresen és 2-szeresen meghaladó expozíciós szintek mellett vizsgálva. E jelenség emberekre vonatkozó jelentősége nem ismert.

Ismert, hogy a hidroxipropil-betadex vese vakuolizációt okozhat patkányoknál intravénás alkalmazásnál, naponta 50 mg/ttkg-nál nagyobb dózisokban. Vakuolizációt figyeltek meg a naponta 1500 mg/ttkg hidroxipropil-betadexszel (a ciklodextrin segédanyaga) formulált letermovirt intravénásan kapó patkányok veséjében.

#### Karcinogenitás

A RasH2 transzgenikus (Tg.RasH2) egerekkel végzett, 6 hónapig tartó orális karcinogenitási vizsgálatban nem mutattak ki humán vonatkozásban releváns tumorképződést a vizsgált legmagasabb dóziséig, amely hímek esetében 150 mg/ttkg/nap, nőstények esetében 300 mg/ttkg/nap volt.

#### Mutagenitás

A letermovir nem volt genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálatosorozatban, beleértve a mikrobás mutagenézis vizsgálatokat, kromoszóma aberrációs vizsgálatot kínai hörcsög ovárium sejtekben, és egy *in vivo* egér mikronukleus vizsgálatot is.

#### Reprodukció

##### *Termékenység*

A patkányokon végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatokban a letermovir nem volt hatással a nőstények termékenységére. Hím patkányoknál csökkent spermakonzentrációt, csökkent sperma mozgásképességet és csökkent termékenységet figyeltek meg az RHD mellett embereknél megfigyelt AUC értéket  $\geq 3$ -szorosán meghaladó szisztémás expozíciós szintek mellett (lásd az „Általános toxicitás” c. részt).

Letermovirt kapó majmokban nem igazoltak heretoxicitást a kórszöveti vizsgálatok, a herék méretének mérése, a vér hormonszintjének elemzése (follikulus-stimuláló hormon, inhibin B és tesztoszteron) és a sperma vizsgálata (spermaszám, -mozgásképeség és -morfológia) alapján az RHD mellett embereknél megfigyelt AUC értéket hozzávetőleg 2-szeresen meghaladó szisztémás expozíciós szintek mellett.

#### Fejlődés

Patkányoknál anyai toxicitást (beleértve a csökkent testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg a naponta adott 250 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 11-szerese), az utódoknál késleltetett csontosodással járó csökkent magzati testtömeget, enyhén oedemás magzatokat, valamint a rövidebb köldökszínór, a csigolya-, a borda- és a medencecsont-eltérések és malformációk gyakoribb előfordulását állapították meg. A naponta adott 50 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 2,5-szerese) nem figyeltek meg anyai vagy fejlődésre gyakorolt hatásokat.



Nyulaknál anyai toxicitást (beleértve a mortalitást és a vetéléseket is) figyeltek meg a naponta adott 225 mg/ttkg dózisonál (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték hozzávetőleg 2-szerese); az utódoknál a csigolya- és a borda-malformációk és eltérések gyakoribb előfordulását állapították meg.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a letermovirt szájon át adták vemhes patkányoknak. Nem figyeltek meg fejlődési toxicitást a vizsgált legmagasabb expozíciós szintig (az RHD mellett megfigyelt AUC-érték 2-szerese).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

hidroxipropil-betadex (ciklodextrin)  
nátrium-klorid  
nátrium-hidroxid (E524)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

#### Inkompatibilis gyógyszerek

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz fizikailag inkompatibilis az amiodaron-hidrokloriddal, az amfotericin B-vel (liposzómás), az aztreonámmal, a cefepim-hidrokloriddal, a ciprofloxacinnal, a ciklosporinnal, a diltiazem-hidrokloriddal, a filgrasztimmal, a gentamicin-szulfáttal, a levofloxacinnal, a linezoliddal, a lorazepámmal, a midazolám-hidrogén-kloriddal, a mikofenolát mofetil-hidrokloriddal, az ondanszetronnal és a palonoszetronnal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

#### Inkompatibilis infúziós zsákok és infúziósszerelék-anyagok

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz inkompatibilis a dietilhexil-ftalát (DEHP) lágyító adalékanyagokat tartalmazó és a poliuretán-tartalmú infúziós szerelékkel.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt infúziós zsákokkal és infúziósszerelék-anyagokkal alkalmazható.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg: 3 év  
Felbontás után: azonnal fel kell használni

#### A hígított oldat tárolása

Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on tárolva 48 órán át, és 2 °C – 8 °C között tárolva 48 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolási idő és feltételek betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

I-es típusú (30 ml) átlátszó, üvegből készült injekciós üveg, 20 mm-es, fluorozott bevonatú, klórbutil gumidugóval, és lepattintható alumínium kupakkal, mely 12 ml (középzöld színű kupak) vagy 24 ml (sötétkék kupak) oldatot tartalmaz.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A PREVYMIS injekciós üvegek egyszeri alkalmazásra valók.

### Elkészítés

Az elkészítésre és az alkalmazásra vonatkozó utasítások mindkét dózisonál azonosak.

A PREVYMIS koncentrátumot oldatos infúzióhoz az intravénás alkalmazás előtt hígítani kell.

Hígítás előtt ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó, színtelen folyadék és tartalmazhat néhány apró, a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskét. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány apró, áttetsző vagy fehér részecskén kívül egyéb anyagot tartalmaz, ne használja fel az injekciós üveg tartalmát.

Ne alkalmazza a PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt poliuretán-tartalmú vagy dietilhexil-ftalát (DEHP) lágyító adalékanyagokat tartalmazó infúziós zsákkal és infúziós szereléssel. A ftalátmentes anyagok DEHP-mentesek is.

Ne rázza fel a PREVYMIS-t tartalmazó injekciós üveget!

Töltse a PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz egy egyadagos injekciós üvegének tartalmát (vagy 12 ml-t [240 mg-os dózis] vagy 24 ml-t [480 mg-os dózis]) egy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glükóz-oldatot tartalmazó, 250 ml-es, előretöltött infúziós zsákba, és óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. Ne rázza fel!

A hígítást követően a PREVYMIS oldata átlátszó, színtelen - sárga színű. Ezen a tartományon belül a színeltérések nem befolyásolják a készítmény minőségét. Beadás előtt a hígított oldatot ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne részecskék, illetve elszíneződés. Semmisítse meg a hígított oldatot, ha az zavaros, elszíneződött vagy néhány apró, áttetsző vagy fehér részecskén kívül egyéb anyagot tartalmaz. Ha az injekciós üveg tartalmát egy 250 ml-es, oldószert tartalmazó infúziós zsákba töltik, a letermovir végleges koncentrációja 0,9 mg/ml (a 240 mg-os dózisonál), valamint 1,8 mg/ml (a 480 mg-os dózisonál).

### Alkalmazás

Lásd 4.2 pont.

A hígított PREVYMIS oldatot steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül kell beadni.

## Kompatibilis infúziós oldatok és egyéb gyógyszerek

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz kompatibilis a 0,9%-os nátrium-klorid- és az 5%-os glükóz-oldattal.

A PREVYMIS-t nem szabad ugyanazon az infúziós szereléken (vagy kanülön) keresztül, más gyógyszerekkel és oldószer kombinációkkal együtt alkalmazni, kivéve az alább felsoroltakat.

### **A kompatibilis gyógyszerek listája a PREVYMIS és a gyógyszerek\* 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban történő elkészítése esetén**

- |   |                     |
|---|---------------------|
| • Ampicillin-nátrium                    | • Flukonazol        |
| • Ampicillin-nátrium/Szulbaktám-nátrium | • Humán inzulin     |
| • Antitimocita-globulin                 | • Magnézium-szulfát |
| • Kaszopofungin                         | • Metotrexát        |
| • Daptomicin                            | • Mikafungin        |
| • Fentanil-citrát                       |                     |

\* Olvassa el a készítmények alkalmazására vonatkozó információkat, hogy meggyőződjön az ugyanazon a szereléken keresztül történő együttes alkalmazás kompatibilitásáról.

### **A kompatibilis gyógyszerek listája a PREVYMIS és a gyógyszerek\* 5%-os glükóz-oldatban történő elkészítése esetén**

- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| • Amfotericin B (lipid komplex) <sup>†</sup> | • Hidrokortizon-nátrium-szukcinát |
| • Anidulafungin                              | • Morfin-szulfát                  |
| • Cefazolin-nátrium                          | • Noradrenalin-bitartarát         |
| • Ceftarolin                                 | • Pantoprazol-nátrium             |
| • Ceftriaxon-nátrium                         | • Kálium-klorid                   |
| • Doripenem                                  | • Kálium-foszfát                  |
| • Famotidin                                  | • Takrolimusz                     |
| • Folsav                                     | • Telavancin                      |
| • Ganciklovir-nátrium                        | • Tigeciklin                      |

\*Olvassa el a készítmények alkalmazására vonatkozó információkat, hogy meggyőződjön az ugyanazon a szereléken keresztül történő együttes alkalmazás kompatibilitásáról.

<sup>†</sup>Az amfotericin B (lipid komplex) kompatibilis a PREVYMIS-szel. Azonban az amfotericin B (liposzómás) inkompatibilis (lásd 6.2 pont).

## Kompatibilis infúziós zsákok és infúziósszerelék-anyagok

A PREVYMIS kompatibilis a következő infúziós zsákokkal és infúziósszerelék-anyagokkal. Nem szabad használni azokat az infúziós zsákokat vagy infúziósszerelék-anyagokat, amelyek nem szerepelnek az alább felsoroltak között.

### *Infúziós zsák anyagok*

Poli(vinil-klorid) (PVC), etilén-vinil-acetát (EVA) és poliolefin (polipropilén és polietilén)

### *Infúziósszerelék-anyagok*

PVC, polietilén (PE), polibutadién (PBD), szilikon gumi (SR), sztírol-butadién-kopolimer (SBC), sztírol-butadién-sztírol-kopolimer (SBS), polisztirol (PS)

### *Lágyító adalékanyagok*

Trisz-(2-etil-hexil)-trimellitát (TOTM), benzil-butyl-ftalát (BBP)

### *Katéterek*

Sugárfogó poliuretán

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 8.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
A gyártási folyamat sterilitás-biztosítási szintjének (SAL) optimalizálása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell tennie a CHMP-vel egyeztetett, engedélyezés utáni változáskezelési protokollban (PACMP) meghatározott, fejlesztésre, validálásra és végső sterilizálás bevezetésére vonatkozó intézkedéseket.	2025. március 31. (PACMP 3. lépés)

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz - 240 mg filmtabletta

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PREVYMIS 240 mg filmtabletta  
letermovir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

240 mg letermovirt tartalmaz filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
28 × 1 db filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás  
A tablettákat egészben, kevés vízzel együtt kell lenyelni.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1245/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PREVYMIS 240 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buborécsomagolás - 240 mg filmtabletta**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

PREVYMIS 240 mg tablettá  
letermovir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz - 480 mg filmtabletta

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PREVYMIS 480 mg filmtabletta  
letermovir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

480 mg letermovirt tartalmaz filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 × 1 db filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

A tablettákat egészben, kevés vízzel együtt kell lenyelni.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1245/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PREVYMIS 480 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buborécsomagolás - 480 mg filmtabletta**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

PREVYMIS 480 mg tablettá  
letermovir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz - 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PREVYMIS 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
letermovir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

240 mg letermovirt tartalmaz 12 ml-es injekciós üvegenként.  
20 mg letermovirt tartalmaz milliliterenként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és ciklodextrint tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénás alkalmazás, **infúziós szerelékbe épített szűrőn keresztül kell beadni.**  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1245/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜTENDŐ ADATOK**

**Injekciós üveg címkéje - 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

PREVYMIS 240 mg steril koncentrátum  
letermovir  
iv., infúziós szerelékbe épített szűrőn keresztül kell beadni.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

MSD

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz - 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PREVYMIS 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
letermovir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

480 mg letermovirt tartalmaz 24 ml-es injekciós üvegenként.  
20 mg letermovirt tartalmaz milliliterenként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és ciklodextrint tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénás alkalmazás, **infúziós szerelékbe épített szűrőn keresztül kell beadni.**  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1245/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Injekciós üveg címkéje - 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

PREVYMIS 480 mg steril koncentrátum  
letermovir  
iv., infúziós szerelékbe épített szűrőn keresztül kell beadni.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

MSD

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**PREVYMIS 240 mg filmtabletta**

**PREVYMIS 480 mg filmtabletta**

letermovir

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a PREVYMIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREVYMIS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PREVYMIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREVYMIS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a PREVYMIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A PREVYMIS egy vírusellenes vényköteles gyógyszer, amely a letermovir nevű hatóanyagot tartalmazza.

A PREVYMIS olyan felnőttek kezelésére szolgáló gyógyszer, akik a közelmúltban összejt (csontvelő)-átültetésen vagy veseátültetésen estek át. A gyógyszer segít megakadályozni, hogy Ön elkapja a CMV („citomegalovírus”) okozta betegséget.

A CMV egy vírus. Az emberek többségénél a CMV nem okoz panaszokat. Ha azonban összejtátültetés vagy veseátültetés után az Ön immunrendszere gyenge, nagy lehet a CMV okozta betegség kialakulásának kockázata.

### **2. Tudnivalók a PREVYMIS szedése előtt**

**Ne szedje a PREVYMIS-t, ha:**

- allergiás a letermovirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
  - pimozyd – a Tourette-szindróma kezelésére
  - ergot alkaloidok (például ergotamin és dihidroergotamin) – a migrénes fejfájások kezelésére.
- az alábbi gyógynövényt tartalmazó készítményt szedi:
  - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Ne szedje a PREVYMIS-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a PREVYMIS szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Ha a PREVYMIS-t ciklosporinnal együtt alkalmazza, ne szedje az alábbi gyógyszereket:**

- dabigatrán – a vérrögzépződés megakadályozására
- atorvasztatin, szimvasztatin, rozuvasztatin, pitavasztatin – a magas koleszterinszint kezelésére

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Ha Ön a magas koleszterinszint kezelésére is szed gyógyszert (a gyógyszerek felsorolását lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a PREVYMIS” részben), haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha tisztázatlan eredetű izomfájdalmai vannak, különösen, ha rosszul érzi magát vagy lázas. Lehet, hogy ez esetben változtatni kell gyógyszerén vagy az adagon. További információk a másik gyógyszerre betegtájékoztatójában találhatóak.

További vérvizsgálatokra lehet szükség az alábbi gyógyszerek monitorozására:

- Ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz
- Vorikonazol

### **Gyermekek és serdülők**

A PREVYMIS gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható. Ennek az az oka, hogy a PREVYMIS-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a PREVYMIS**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a PREVYMIS befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatását, illetve egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a PREVYMIS hatását. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze fogja megmondani, hogy biztonságos-e a PREVYMIS-t egyéb gyógyszerekkel együtt szedni.

Bizonyos gyógyszereket **tilos együtt alkalmazni** a PREVYMIS-szel (lásd a „Ne szedje a PREVYMIS-t, ha:” részt).

Bizonyos további gyógyszereket szintén **tilos együtt alkalmazni** a PREVYMIS-szel, ha Ön ciklosporint is kap (lásd a „Ha a PREVYMIS-t ciklosporinnal együtt alkalmazza, ne szedje az alábbi gyógyszereket” részt).

Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert lehet, hogy kezelőorvosának más gyógyszert kell Önnek felírnia vagy változtatnia kell az Ön által szedett gyógyszerek adagolásán:

- alfentanil – erős fájdalom kezelésére
- fentanil – erős fájdalom kezelésére
- kinidin – a szívritmuszavar kezelésére
- ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz – az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására
- vorikonazol – gombás fertőzések kezelésére
- sztatinok, például atorvasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin, pravasztatin, pitavasztatin – a magas koleszterinszint kezelésre
- gliburid, repaglinid – a magas vércukorszint kezelésére
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – görcsök vagy rohamok kezelésére
- dabigatrán, warfarin – a vér hígítására vagy a vérrögzépződés megakadályozására
- midazolám – nyugtatóként alkalmazzák
- amiodaron – a szívritmus szabályozására alkalmazzák
- szájon át alkalmazott fogamzásgátló szteroidok – terhesség megelőzésére
- omeprazol, pantoprazol – gyomorfekélyek és egyéb gyomorproblémák kezelésére
- nafcillin – bakteriális fertőzésekre
- rifabutín, rifampicin – mikobaktérium okozta fertőzésekre
- tioridazin – pszichiátriai megbetegedésekre
- bozentán – tüdő ereiben jelentkező magas vérnyomásra
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – HIV kezelésére
- modafinil – éberség fokozására



Kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől kérhet egy listát azokról a gyógyszerekről, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a PREVYMIS-szel.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A PREVYMIS terhesség alatt nem javasolt. Erre azért van szükség, mert a PREVYMIS-t terhes nőknél nem vizsgálták, és nem ismert, hogy károsíthatja-e a magzatát a terhesség alatt.

### **Szoptatás**

Ha Ön szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. A PREVYMIS szedése alatt a szoptatás nem javasolt. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a PREVYMIS bekerül-e az anyatejbe és átjut-e a csecsemőbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A PREVYMIS kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”). Néhány beteg kimerültségről (nagyfokú fáradtságérzésről) vagy forgó jellegű szédülésről (forgó érzésről) számolt be a PREVYMIS-szel történő kezelés alatt. Ha Ön ezen hatások bármelyiket tapasztalja, ne vezessen és ne kezeljen gépeket, amíg ez a hatás el nem múlik.

### **A PREVYMIS laktózt tartalmaz**

A PREVYMIS laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A PREVYMIS nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a PREVYMIS-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell bevenni?**

A PREVYMIS ajánlott adagja egy 480 mg-os tableta naponta egyszer. Ha Ön ciklosporint is kap, kezelőorvosa a PREVYMIS adagját naponta egyszer egy 240 mg-os tablettára fogja csökkenteni.

- Minden nap azonos időben vegye be a PREVYMIS-t.
- Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

### **Hogyan kell bevenni?**

- A tablettát egészben, kevés vízzel együtt nyelje le. Ne törje el, ne törje össze és ne rágja szét a tablettát.

### **Ha az előírtnál több PREVYMIS-t vett be**

Ha az előírtnál több PREVYMIS-t vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

### **Ha elfelejtette bevenni a PREVYMIS-t**

Nagyon fontos, hogy ne mulassza el és ne hagyja ki a PREVYMIS adagját.

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már csak rövid idő van a következő adag bevételéig, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be két adagot a PREVYMIS-ből a kihagyott adag pótlására.

- Ha nem biztos abban, hogy mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Ne hagyja abba idő előtt a PREVYMIS szedését!**

Ne hagyja abba a PREVYMIS szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélne kezelőorvosával. Ügyeljen arra, hogy mindig elegendő PREVYMIS álljon rendelkezésére. Ezáltal a gyógyszer a lehető leghatékonyabban előzi meg Önnél a CMV okozta betegség kialakulását az összejt-átültetést vagy a veseátültetést követően.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hasmenés
- hányinger (émelygés)
- hányás

**Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- allergiás reakció (túlérzékenység) – a tünetek közé tartozhat a zihálás, a nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés, viszketés, duzzanat.
- étvágytalanság
- az ízérzés megváltozása
- fejfájás
- forgó érzés (forgó jellegű szédülés)
- hasi fájdalom
- kóros májfunkciós laboratóriumi értékek (emelkedett májenzimszintek)
- izomgörcsök
- magas kreatininszint a vérben (vérvizsgálattal kimutatható)
- nagyfokú fáradtságérzés (kimerültség)
- a kezek vagy a lábak duzzanata

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a PREVYMIS-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a PREVYMIS?

A készítmény hatóanyaga a letermovir. 240 mg letermovirt vagy 480 mg letermovirt tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium (E468), povidon (E1201), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b).

#### Filmbevonat

Laktóz-monohidrát, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (csak a 480 mg-os tablettánál) (E172), karnauba pálmaviasz (E903). Lásd a 2. pontban „A PREVYMIS laktózt tartalmaz” és „A PREVYMIS nátriumot tartalmaz” részt.

### Milyen a PREVYMIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A PREVYMIS 240 mg filmtabletta (tabletta) sárga színű, ovális tablettá az egyik oldalán „591” mélynyomású jelöléssel, a másik oldalán vállalati logóval ellátva. A tablettá 16,5 mm hosszú és 8,5 mm széles.

A PREVYMIS 480 mg filmtabletta („tablettá”) rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán domború tablettá az egyik oldalán „595” mélynyomású jelöléssel, a másik oldalán vállalati logóval ellátva. A tablettá 21,2 mm hosszú és 10,3 mm széles.

Egy doboz tartalma: 28 × 1 darab tablettá, adagonként perforált poliamid/alumínium/PVC - alumínium buborékcsomagolásban (összesen 28 tablettá).

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

#### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ.hónap}**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**PREVYMIS 240 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

**PREVYMIS 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

letermovir

**Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a PREVYMIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PREVYMIS beadása előtt
3. Hogyan adják be a PREVYMIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PREVYMIS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a PREVYMIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A PREVYMIS egy vírusellenes vényköteles gyógyszer, amely a letermovir nevű hatóanyagot tartalmazza.

A PREVYMIS olyan felnőttek kezelésére szolgáló gyógyszer, akik a közelmúltban összejt (csontvelő)-átültetésen vagy veseátültetésen estek át. A gyógyszer segít megakadályozni, hogy Ön elkapja a CMV („citomegalovírus”) okozta betegséget.

A CMV egy vírus. Az emberek többségénél a CMV nem okoz panaszokat. Ha azonban összejtátültetés vagy veseátültetés után az Ön immunrendszere gyenge, nagy lehet a CMV okozta betegség kialakulásának kockázata.

### **2. Tudnivalók a PREVYMIS beadása előtt**

#### **Nem kaphat PREVYMIS-t, ha:**

- allergiás a letermovirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
  - pimozyd – a Tourette-szindróma kezelésére
  - ergot alkaloidok (például ergotamin és dihidroergotamin) – a migrénes fejfájások kezelésére
- az alábbi gyógynövényt tartalmazó készítményt szedi:
  - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Nem kaphat PREVYMIS-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a PREVYMIS beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Ha a PREVYMIS-t ciklosporinnal együtt alkalmazza, ne szedje az alábbi gyógyszereket:**

- dabigatrán – a vérrögzépződés megakadályozására
- atorvasztatin, szimvasztatin, rozuvasztatin, pitavasztatin – a magas koleszterinszint kezelésére

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Ha Ön a magas koleszterinszint kezelésére is szed gyógyszert (a gyógyszerek felsorolását lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a PREVYMIS” részben), haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha tisztázatlan eredetű izomfájdalmai vannak, különösen, ha rosszul érzi magát vagy lázas. Lehet, hogy ez esetben változtatni kell gyógyszerén vagy az adagon. További információk a másik gyógyszerre betegtájékoztatójában találhatóak.

További vérvizsgálatokra lehet szükség az alábbi gyógyszerek monitorozására:

- Ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz
- Vorikonazol

### **Gyermekek és serdülők**

A PREVYMIS gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható. Ennek az az oka, hogy a PREVYMIS-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a PREVYMIS**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a PREVYMIS befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatását, illetve egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a PREVYMIS hatását. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze fogja megmondani, hogy biztonságos-e a PREVYMIS-t egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazni.

Bizonyos gyógyszereket **tilos együtt alkalmazni** a PREVYMIS-szel (lásd a „Ne szedje a PREVYMIS-t, ha:” részt).

Bizonyos további gyógyszereket szintén **tilos együtt alkalmazni** a PREVYMIS-szel, ha Ön ciklosporint is kap (lásd a „Ha a PREVYMIS-t ciklosporinnal együtt alkalmazza, ne szedje az alábbi gyógyszereket” részt).

Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert lehet, hogy kezelőorvosának más gyógyszert kell Önnek felírnia vagy változtatnia kell az Ön által szedett gyógyszerek adagolásán:

- alfentanil – erős fájdalom kezelésére
- fentanil – erős fájdalom kezelésére
- kinidin – a szívritmuszavar kezelésére
- ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz – az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására
- vorikonazol – gombás fertőzések kezelésére
- sztatinok, például atorvasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin, pravasztatin, pitavasztatin – a magas koleszterinszint kezelésre
- gliburid, repaglinid – a magas vércukorszint kezelésére
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – görcsök vagy rohamok kezelésére
- dabigatrán, warfarin – a vér hígítására vagy a vérrögzépződés megakadályozására
- midazolám – nyugtatóként alkalmazzák
- amiodaron – a szívritmus szabályozására alkalmazzák
- szájon át alkalmazott fogamzásgátló szteroidok – terhesség megelőzésére
- omeprazol, pantoprazol – gyomorfekélyek és egyéb gyomorproblémák kezelésére.
- nafcillin – bakteriális fertőzésekre
- rifabutín, rifampicin – mikobaktérium okozta fertőzésekre
- tioridazin – pszichiátriai megbetegedésekre
- bozentán – tüdő ereiben jelentkező magas vérnyomásra
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – HIV kezelésére
- modafinil – éberség fokozására

Kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől egy listát kérhet azokról a gyógyszerekről, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a PREVYMIS-szel.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A PREVYMIS terhesség alatt nem javasolt. Erre azért van szükség, mert a PREVYMIS-t terhes nőknél nem vizsgálták, és nem ismert, hogy károsíthatja-e a magzatát a terhesség alatt.

### **Szoptatás**

Ha Ön szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A PREVYMIS alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a PREVYMIS bekerül-e az anyatejbe és átjut-e a csecsemőbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A PREVYMIS kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Néhány beteg kimerültségről (nagyfokú fáradtságérzésről) vagy forgó jellegű szédülésről (forgó érzésről) számolt be a PREVYMIS-szel történő kezelés alatt. Ha Ön ezen hatások bármelyiket tapasztalja, ne vezessen és ne kezeljen gépeket, amíg ez a hatás el nem múlik.

### **A PREVYMIS nátriumot tartalmaz**

A PREVYMIS nátriumot tartalmaz. Ha Önnek nátriumszegény diétát kell tartania, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 240 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,15%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 46 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 480 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,30%-ának felnőtteknél.

### **A PREVYMIS ciklodextrint tartalmaz**

A készítmény 240 mg-os adagonként (12 ml-es injekciós üveg) 1800 mg ciklodextrint tartalmaz. A készítmény 480 mg-os adagonként (24 ml-es injekciós üveg) 3600 mg ciklodextrint tartalmaz.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan adják be a PREVYMIS-t?**

A PREVYMIS ajánlott adagja 480 mg naponta egyszer. Ha Ön ciklosporint is kap, kezelőorvosa a PREVYMIS adagját naponta egyszer 240 mg-ra fogja csökkenteni.

A PREVYMIS-t vénába, infúzió formájában (cseppinfúzió) fogja kapni körülbelül 1 órán át.

A PREVYMIS-t naponta egyszer fogja kapni.

### **Ha az előírtnál több PREVYMIS-t kapott**

Ha úgy gondolja, hogy túl sok PREVYMIS-t kapott, azonnal értesítse kezelőorvosát.

### **Ha kihagyott egy PREVYMIS kezelési időpontot**

Nagyon fontos, hogy ne mulassza el és ne hagyja ki a PREVYMIS adagját.

- Ha kihagyott egy PREVYMIS kezelési időpontot, haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessenek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.



#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hasmenés
- hányinger (émelygés)
- hányás

**Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- allergiás reakció (túlérzékenység) – a tünetek közé tartozhat a zihálás, a nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés, viszketés, duzzanat.
- étvágytalanság
- az ízérzés megváltozása
- fejfájás
- forgó érzés (forgó jellegű szédülés)
- hasi fájdalom
- kóros májfunkciós laboratóriumi értékek (emelkedett májenzimszintek)
- izomgörcsök
- magas kreatininszint a vérben (vérvizsgálattal kimutatható)
- nagyfokú fáradtságérzés (kimerültség)
- a kezek vagy a lábak duzzanata

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a PREVYMIS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on tárolva 48 órán át, és 2 °C – 8 °C között tárolva 48 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolási idő és feltételek betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az infúziós oldatból fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a PREVYMIS?

A készítmény hatóanyaga a letermovir. 240 mg vagy 480 mg letermovirt tartalmaz injekciós üvegenként. A koncentrátum 20 mg letermovirt tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: hidroxipropil-betadex (ciklodextrin), nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (E524), injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pontban „A PREVYMIS nátriumot tartalmaz” és „A PREVYMIS ciklodextrint tartalmaz” részt.

### Milyen a PREVYMIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A PREVYMIS 240 mg és 480 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) átlátszó, színtelen folyadék, amely tartalmazhat néhány apró, a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskét.

A 240 mg-os és 480 mg-os koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó, üvegből készült injekciós üvegekben kerül forgalomba. Minden egyes injekciós üveg dobozba van csomagolva.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

## A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ.hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

### Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazására vonatkozó utasítások

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegek egyszeri alkalmazásra valók. A fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

#### Alkalmazás steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalmazhat néhány apró, a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskét. A hígított PREVYMIS oldat beadásához minden esetben steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrő szükséges, függetlenül attól, hogy a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskék láthatóak-e az injekciós üvegben vagy a hígított oldatban.

#### Elkészítés

A PREVYMIS koncentrátumot oldatos infúzióhoz az intravénás alkalmazás előtt hígítani kell. Az elkészítésre és az alkalmazásra vonatkozó utasítások mindkét dózisznál azonosak.

- Hígítás előtt ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó, színtelen folyadék amely tartalmazhat néhány apró, a készítményre jellemző áttetsző vagy fehér részecskét.
- Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány apró, áttetsző vagy fehér részecskén kívül egyéb anyagot tartalmaz, ne használja fel az injekciós üveg tartalmát.
- Ne alkalmazza a PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt poliuretán-tartalmú vagy dietilhexil-ftalát (DEHP) lágyító adalékanyagokat tartalmazó infúziós zsákkal és infúziós szerelékkel. A ftalátmentes anyagok DEHP-mentesek is.
- Ne rázza fel a PREVYMIS-t tartalmazó injekciós üveget!
- Töltse a PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz egy egyadagos injekciós üvegének tartalmát (vagy 12 ml-t [240 mg-os adag] vagy 24 ml-t [480 mg-os adag]) egy 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot vagy 5%-os glükóz oldatot tartalmazó, 250 ml-es, előretöltött infúziós zsákba, és óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. Ne rázza fel!
- A hígítást követően a PREVYMIS oldata átlátszó, színtelen - sárga színű. Ezen a tartományon belül a színeltérések nem befolyásolják a készítmény minőségét. Beadás előtt a hígított oldatot ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne részecskék, illetve elszíneződés. Semmisítse meg a hígított oldatot, ha az zavaros, elszíneződést vagy néhány apró, áttetsző vagy fehér részecskén kívül egyéb anyagot tartalmaz. Ha az injekciós üveg tartalmát egy 250 ml-es, oldószert tartalmazó infúziós zsákba töltik, a letermovir végleges koncentrációja 0,9 mg/ml (a 240 mg-os dózisznál), valamint 1,8 mg/ml (a 480 mg-os dózisznál).

#### Alkalmazás

- A hígított PREVYMIS oldatot steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül kell beadni.
- Nem szabad beadni a hígított oldatot más szűrőn keresztül, mint steril 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos, szerelékbe épített poliéterszulfon (PES) szűrőn keresztül.
- Kizárólag intravénás infúzióként alkalmazható. Nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni!

- Hígítást követően a PREVYMIS-t intravénás infúzióban kell beadni perifériás vagy centrális vénás katéterben, összesen körülbelül 60 perc alatt. Az infúziós zsák teljes tartalmát be kell adni.

#### Kompatibilis infúziós oldatok és egyéb gyógyszerek

- A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz kompatibilis a 0,9%-os nátrium-klorid- és az 5%-os glükóz-oldattal.
- A kompatibilis gyógyszerek felsorolását lásd alább.
- Ezt a gyógyszert nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni, az alábbiakban felsoroltak kivételével.
- A PREVYMIS-t nem szabad ugyanazon az infúziós szereléken (vagy kanülön) keresztül, más gyógyszerekkel és oldószer kombinációkkal együtt alkalmazni, kivéve az alább felsoroltakat.

#### **A kompatibilis gyógyszerek listája a PREVYMIS és a gyógyszerek\* 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban történő elkészítése esetén**

- |   |                     |
|---|---------------------|
| • Ampicillin-nátrium                    | • Flukonazol        |
| • Ampicillin-nátrium/Szulbaktám-nátrium | • Humán inzulin     |
| • Antitimocita-globulin                 | • Magnézium-szulfát |
| • Kaszopfungin                          | • Metotrexát        |
| • Daptomicin                            | • Mikafungin        |
| • Fentanil-citrát                       |                     |

\* Olvassa el a készítmények alkalmazására vonatkozó információkat, hogy meggyőződjön az ugyanazon a szereléken keresztül történő együttes alkalmazás kompatibilitásáról.

#### **A kompatibilis gyógyszerek listája a PREVYMIS és a gyógyszerek\* 5%-os glükóz-oldatban történő elkészítése esetén**

- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| • Amfotericin B (lipid komplex) <sup>†</sup> | • Hidrokortizon-nátrium-szukcinát |
| • Anidulafungin                              | • Morfin-szulfát                  |
| • Cefazolin-nátrium                          | • Noradrenalin-bitartarát         |
| • Ceftarolin                                 | • Pantoprazol-nátrium             |
| • Ceftriaxon-nátrium                         | • Kálium-klorid                   |
| • Doripenem                                  | • Kálium-foszfát                  |
| • Famotidin                                  | • Takrolimusz                     |
| • Folsav                                     | • Telavancin                      |
| • Ganciklovir-nátrium                        | • Tigeciklin                      |

\* Olvassa el a készítmények alkalmazására vonatkozó információkat, hogy meggyőződjön az ugyanazon a szereléken keresztül történő együttes alkalmazás kompatibilitásáról.

<sup>†</sup> Az amfotericin B (lipid komplex) kompatibilis a PREVYMIS-szel. Azonban az amfotericin B (liposzómás) inkompatibilis (lásd az alkalmazási előírás 6.2 pontját).

#### Kompatibilis infúziós zsákok és infúziósszerelék-anyagok

A PREVYMIS kompatibilis a következő infúziós zsákokkal és infúziósszerelék-anyagokkal. Nem szabad használni azokat az infúziós zsákokat vagy infúziósszerelék-anyagokat, amelyek nem szerepelnek az alább felsoroltak között.

##### *Infúziószsák-anyagok*

Poli(vinil-klorid) (PVC), etilén-vinil-acetát (EVA) és poliolefin (polipropilén és polietilén)

##### *Infúziósszerelék-anyagok*

PVC, polietilén (PE), polibutadién (PBD), szilikon gumi (SR), sztirol-butadién-kopolimer (SBC), sztirol-butadién-sztirol-kopolimer (SBS), polisztirol (PS)

##### *Lágyító adalékanyagok*

Trisz-(2-etil-hexil)-trimellitát (TOTM), benzil-butyl-ftalát (BBP)

### *Katéterek*

Sugárfogó poliuretán

### Inkompatibilis gyógyszerek

A PREVYMIS koncentrátum oldatos infúzióhoz fizikailag inkompatibilis az amiodaron-hidrokloriddal, az amfotericin B-vel (liposzómás), az aztreonámmal, a cefepim-hidrokloriddal, a ciprofloxacinnal, a ciklosporinnal, a diltiazem-hidrokloriddal, a filgrasztimmal, a gentamicin-szulfáttal, a levofloxacinnal, a linezoliddal, a lorazepámmal, a midazolám-hidrogén-kloriddal, a mikofenolát mofetil-hidrokloriddal, az ondanszetronnal és a palonoszetronnal.

### Inkompatibilis infúziós zsákok és infúziósszerelék-anyagok

A PREVYMIS inkompatibilis a dietilhexil-ftalát (DEHP) lágyító adalékanyagokat tartalmazó és a poliuretán-tartalmú infúziós szerelésekkel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.