

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREVYMIS 240 mg plėvele dengtos tabletės  
PREVYMIS 480 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

PREVYMIS 240 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg letermoviro (*letermovirus*).

PREVYMIS 480 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 480 mg letermoviro (*letermovirus*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje 240 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).  
Kiekvienoje 480 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 6,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

PREVYMIS 240 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos ovali 16,5 mm x 8,5 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „591“, o kitoje pusėje – bendrovės logotipas.

PREVYMIS 480 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos ovali abipus išgaubta 21,2 mm x 10,3 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „595“, o kitoje pusėje – bendrovės logotipas.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

PREVYMIS skirtas citomegaloviruso (CMV) reaktyvavimosi ir šio viruso sukeltos ligos profilaktikai suaugusiems CMV-seropozityviems recipientams [R+], kuriems atliekama alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT).

PREVYMIS skirtas CMV sukeltos ligos profilaktikai suaugusiems CMV-seroneigiamiems recipientams, kuriems atliekama inksto transplantacija iš CMV-seropozityvaus donoro [D+/R-].

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo priešvirusinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

PREVYMIS turi paskirti pacientų, kuriems atlikta alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija arba inksto transplantacija, gydymo patirties turintis gydytojas.

## Dozavimas

PREVYMIS taip pat tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui farmacine forma (240 mg ir 480 mg).

PREVYMIS tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui gydytojo sprendimu galima skirti pakaitomis, ir vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Rekomenduojama PREVYMIS dozė yra viena 480 mg tabletė kartą per parą.

### *KKLT*

PREVYMIS reikia paskirti po KKLT atlikimo. PREVYMIS galima pradėti skirti transplantacijos atlikimo dieną ir ne vėliau kaip praėjus 28 dienoms po KKLT. PREVYMIS galima pradėti skirti prieš ląstelių prigijimą arba po jo. Profilaktinį gydymą PREVYMIS reikia tęsti 100 dienų po KKLT.

Ilgesnis nei 100 dienų po KKLT profilaktinis gydymas PREVYMIS gali būti naudingas kai kuriems pacientams, kuriems yra didelė vėlyvojo CMV reaktyvavimosi rizika (žr.5.1 skyrių). Ilgesnio kaip 200 dienų PREVYMIS vartojimo saugumas ir veiksmingumas klinikinių tyrimų metu neištirtas.

### *Inksto transplantacija*

PREVYMIS reikia paskirti transplantacijos atlikimo dieną ir ne vėliau kaip praėjus 7 dienoms po inksto transplantacijos; gydymą reikia tęsti 200 dienų po transplantacijos.

### *Dozės koregavimas*

Jeigu PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, PREVYMIS dozę reikia mažinti iki 240 mg kartą per parą (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

- Jeigu ciklosporino pradedama skirti po PREVYMIS vartojimo pradžios, kitą PREVYMIS dozę reikia sumažinti iki 240 mg kartą per parą.
- Jeigu ciklosporino skyrimas nutraukiamas PREVYMIS vartojimo metu, kitą PREVYMIS dozę reikia padidinti iki 480 mg kartą per parą.
- Jeigu ciklosporino skyrimas laikinai nutraukiamas dėl nustatytos didelės ciklosporino koncentracijos, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia.

### *Praleista dozė*

Pacientams reikia nurodyti, kad tais atvejais, jeigu praleistų PREVYMIS dozės vartojimą, jie turėtų dozę suvartoti iš karto prisiminę. Jeigu praleistosios dozės neprisimintų iki kitos dozės vartojimo laiko, jie turėtų praleistosios dozės nevartoti, o vaistinį preparatą toliau vartoti įprastai. Pacientams negalima vartoti dvigubos dozės ar didesnės dozės nei buvo paskirta.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi asmenys*

Atsižvelgiant į paciento amžių, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia. PREVYMIS nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi tiek kepenų, tiek inkstų funkcija*

PREVYMIS nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, PREVYMIS dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir kuriems atliekama dializė arba ji neatliekama, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Pacientams, kuriems yra GSIL, vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas nenustatyti.

### *Vaikų populiacija*

PREVYMIS saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą; galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletės negalima dalyti, smulkinti arba kramtyti.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Skyrimas kartu su pimozidu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skyrimas kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skyrimas kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Kai letermoviro skiriama kartu su ciklosporinu:

Negalima vartoti kartu su dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rozuvastatinu ar pitavastatinu (žr. 4.5 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### CMV DNR rodmenų stebėjimas KKL recipientams

III fazės klinikinio tyrimo (P001) metu letermoviro saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti KKL recipientams, kuriems prieš pradėdant profilaktinį gydymą buvo nustatytas neigiamas CMV DNR tyrimo rezultatas. CMV DNR rodmenys buvo tiriama kas savaitę iki 14-osios savaitės po transplantacijos, vėliau kas dvi savaites iki 24-osios savaitės. Nustačius kliniškai reikšmingą CMV DNR-emiją ar jo sukeltą ligą, profilaktinis gydymas letermoviru buvo nutraukiamas, o pacientams buvo pradėdamas skirti įprastinis profilaktinis gydymas (angl. *pre-emptive therapy – PET*) nuo CMV infekcijos arba šios infekcijos gydymas. Pacientams, kuriems buvo pradėtas profilaktinis gydymas letermoviru ir vėliau buvo nustatyta, kad pradinis CMV DNR tyrimo rezultatas yra teigiamas, buvo leidžiama tęsti profilaktinį gydymą, jeigu nebuvo nustatoma PET kriterijų (žr. 5.1 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų arba susilpnėjusio terapinio poveikio pasireiškimo rizika dėl vaistinių preparatų sąveikos

PREVYMIS vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais gali pasireikšti žinoma ar galimai reikšminga vaistinių preparatų sąveika, dėl kurios gali:

- kilti galimų kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl didesnės kartu vartojamų vaistinių preparatų arba letermoviro ekspozicijos;
- reikšmingai sumažėti kartu vartojamo vaistinio preparato koncentracija plazmoje ir dėl to susilpnėti kartu vartojamo vaistinio preparato terapinis poveikis.

Žr. 1 lentelę, kurioje nurodyti veiksmi, kaip išvengti šių žinomų ar galimai reikšmingų vaistinių preparatų sąveikų arba jas valdyti, įskaitant dozavimo rekomendacijas (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Vaistinių preparatų sąveika

PREVYMIS reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A substratai ir kuriems būdingas siauras terapinio poveikio langas (pvz., alfentaniliu, fentaniliu ir chinidinu), kadangi

šių vaistinių preparatų skiriant kartu gali padidėti CYP3A substratų koncentracija plazmoje. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų būklę ir (arba) koreguoti kartu vartojamų CYP3A substratų dozes (žr. 4.5 skyrių).

Paprastai pirmąsias 2 savaites pradėjus ir baigus gydymą letermoviru (žr. 4.5 skyrių), o taip pat pakeitus letermoviro vartojimo būdą, rekomenduojama dažniau stebėti ciklosporino, takrolimuzo ir sirolimuzo poveikį.

Letermoviras yra vidutinio stiprumo fermentų ir nešiklių induktorius. Dėl tokio skatinančio poveikio gali sumažėti kai kurių fermentų metabolizuojamų ar nešiklių pernešamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Todėl rekomenduojama stebėti vorikonazolo terapinį poveikį. Reikia vengti kartu vartoti dabigatrano dėl sumažėjusio dabigatrano veiksmingumo rizikos.

Vartojant letermoviro gali padidėti OATP1B1/3 pernešamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, daugelio statinų, koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę).

#### Pagalbinės medžiagos

PREVYMIS sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Bendroji informacija apie ekspozicijos skirtumus paskyrus įvairias gydymo letermoviru schemas

- Apskaičiuotoji letermoviro ekspozicija plazmoje skiriasi priklausomai nuo paskirtos dozavimo schemas (žr. lentelę 5.2 skyriuje). Todėl klinikinės vaistinių preparatų sąveikos su letermoviru pasekmės priklausys nuo to, kokia gydymo letermoviru schema paskiriama, ir nuo to, ar letermoviro vartojama kartu su ciklosporinu, ar ne.
- Skiriant ciklosporino ir letermoviro derinį, gali pasireikšti stipresnis ar papildomas poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams, lyginant su vien letermoviro vartojimu (žr. 1 lentelę).

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis letermovirui

Tyrimų *in vivo* metu nustatyta, kad letermoviro eliminacijos būdai yra ekskrecija su tulžimi ir jungimasis su gliukurono rūgštimi. Santykinė šių mechanizmų reikšmė nežinoma. Abiems vaistinio preparato eliminacijos mechanizmomams reikalingas aktyvus įsiurbimas į hepatocitą, kuris vyksta dalyvaujant vaistinių preparatų įsisavinimo kepenyse nešikliams OATP1B1/ 3. Po įsiurbimo letermoviras jungiasi su gliukurono rūgštimi dalyvaujant UGT1A1 ir 3. Nustatyta, kad letermoviras taip pat yra su P-gp ir BCRP susijusių vaistinių preparatų šalinimo kepenyse bei žarnyne mechanizmų substratas (žr. 5.2 skyrių).

##### Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų ar vaistinių preparatų nešiklių induktoriai

PREVYMIS (kartu su ciklosporinu ar be jo) skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo vaistinių preparatų nešiklių induktoriais (pvz. P-gp) ir (arba) metabolizuojančių fermentų induktoriais (pvz. UGT) nerekomenduojama, kadangi tuomet gali susidaryti subterapinė letermoviro ekspozicija (žr. 1 lentelę).

- Stiprių induktorių pavyzdžiais yra rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas, jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai, rifabutinas ir fenobarbitalis.
- Vidutinio stiprumo induktorių pavyzdžiais yra tioridazinas, modafinilis, ritonaviras, lopinaviras, efavirenzas ir etravirinas.

Kartu paskyrus rifampicino, iš pradžių kliniškai nereikšmingai padidėjo letermoviro koncentracija plazmoje (dėl OATP1B1/3 ir [arba] P-gp slopinimo), o toliau tęsiant rifampicino skyrimą, letermoviro koncentracija plazmoje sumažėjo kliniškai reikšmingai (dėl P-gp/UGT skatinimo) (žr. 1 lentelę).

#### Kitų vaistinių preparatų papildomas poveikis letermovirusui, pasireiškiantis jo vartojant kartu su ciklosporinu

##### *OATP1B1 ar 3 inhibitoriai*

PREVYMIS skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1/3 nešiklių inhibitoriai, gali padidėti letermoviro koncentracija plazmoje. Jeigu PREVYMIS skiriama kartu su ciklosporinu (stipriu OATP1B1/3 inhibitoriumi), rekomenduojama PREVYMIS dozė yra 240 mg kartą per parą (žr. 1 lentelę bei 4.2 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama atsargiai skirti, kai kartu su letermoviro ir ciklosporino deriniu pradeda vartoti kitų OATP1B1/3 inhibitorių.

- OATP1B1 inhibitorių pavyzdžiais yra gemfibrozilis, eritromicinas, klaritromicinas ir kai kurie proteazės inhibitoriai (atazanaviras, simepreviras).

##### *P-gp ar BCRP inhibitoriai*

*In vitro* atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad letermovirusas yra P-gp ir BCRP substratas. Letermoviro koncentracijos plazmoje pokyčiai, pasireiškiantys dėl itakonazolo sukulto P-gp ar BCRP slopinimo, nebuvo kliniškai reikšmingi.

#### Letermoviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### *Vaistiniai preparatai, kurie daugiausia šalinami metabolizmo būdu arba įtakojami aktyvaus pernešimo mechanizmu*

Letermovirusas *in vivo* paprastai yra fermentų ir nešiklių induktorius. Galima tikėtis jų skatinimo, išskyrus tuos atvejus, kai tam tikras fermentas ar nešiklis yra slopinamas (žr. toliau). Todėl skiriant letermoviro gali sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia šalinami metabolizuojant fermentams ar aktyvaus pernešimo būdu, ekspozicija plazmoje ir galimai jų veiksmingumas.

Skatinamojo poveikio mastas priklauso nuo letermoviro vartojimo būdo ir nuo to, ar jo skiriama kartu su ciklosporinu. Visiško skatinamojo poveikio galima tikėtis po 10-14 dienų nuo gydymo letermovirusu pradžios. Laikotarpis, per kurį bus pasiekiamas tam tikro kartu vartojamo vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita, taip pat įtakos laiką, per kurį pasireišk visas poveikis koncentracijoms plazmoje.

*In vitro* atliktų tyrimų metu nustatyta, kad letermovirusas yra CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 ir OAT3 inhibitorius, kai susidaro *in vivo* reikšmingos koncentracijos. *In vivo* atliktų tyrimų metu buvo vertinamas galutinis poveikis CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 ir taip pat CYP2C19. Galutinis poveikis *in vivo* kitiems išvardytiems fermentams ir nešikliams nežinomas. Išsami informacija pateikiama toliau.

Nėra žinoma, ar letermovirusas gali įtakoti piperacilino / tazobaktamo, amfotericino B ir mikafungino ekspozicijas. Galima sąveika tarp letermoviro ir šių vaistinių preparatų neištirta. Yra teorinė rizika, kad dėl pasireiškiančio skatinamojo poveikio gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicijos, tačiau tokio poveikio mastas, taigi, ir klinikinė jo reikšmė šiuo metu nežinomi.

##### *Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A*

Letermovirusas *in vivo* yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius. PREVYMIS skiriant kartu su geriamuoju midazolamu (CYP3A substratu), 2-3 kartus padidėja midazolamo koncentracija plazmoje. PREVYMIS skiriant kartu su CYP3A substratais, gali kliniškai reikšmingai padidėti šių kartų vartojamų CYP3A substratų koncentracijos plazmoje (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra tam tikri imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas), HMG-KoA reduktazės inhibitoriai ir amjodaronas (žr. 1 lentelę). Negalima kartu su PREVYMIS skirti pimozido ir skalsių alkaloidų (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A slopinamojo poveikio mastas priklauso nuo letermoviro vartojimo būdo ir nuo to, ar jo skiriama kartu su ciklosporinu.

Dėl nuo laiko priklausomo fermentų slopinimo ir kartu pasireiškiančio jų skatinimo, galutinis slopinamasis poveikis fermentams gali išryškėti tik praėjus 10-14 dienų. Laikotarpis, per kurį bus pasiekiamas tam tikro kartu vartojamo vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita, taip pat įtakos laiką, per kurį pasireišk visas poveikis koncentracijoms plazmoje. Nutraukus gydymą, prireiks 10-14 dienų, kad slopinamasis poveikis išnyktų. Prireikus stebėti vaistinių preparatų poveikį, tai rekomenduojama daryti pirmąsias 2 savaites pradėjus ir baigus gydymą letermoviru (žr. 4.4 skyrių), o taip pat pakeitus letermoviro vartojimo būdą.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša OATP1B1/3*

Letermoviras yra OATP1B1/3 nešiklių inhibitorius. PREVYMIS skiriant kartu su OATP1B1/3 nešiklių substratais, gali kliniškai reikšmingai padidėti šių kartų vartojamų OATP1B1/3 nešiklių substratų koncentracijos plazmoje.

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, feksofenadinas, repaglinidas ir gliburidas (žr. 1 lentelę). Lyginant gydymo letermoviru schemas, kai jo skiriama be ciklosporino, poveikis yra ryškesnis letermoviro leidžiant į veną nei vartojant per burną.

Nuo OATP1B1/3 slopinimo priklausomo poveikio kartu vartojamiems vaistiniams preparatams mastas, tikėtina, yra didesnis, kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu (stipriu OATP1B1/3 inhibitoriumi). Į tai reikia atsižvelgti, kai OATP1B1/3 substrato vartojimo metu keičiama gydymo letermoviru schema.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 ir (arba) CYP2C19*

PREVYMIS skiriant kartu su vorikonazolu (CYP2C19 substratu), reikšmingai sumažėja vorikonazolo koncentracija plazmoje, o tai rodo, kad letermoviras yra CYP2C19 induktorius. Tikėtina, kad taip pat yra skatinamas ir CYP2C9. Letermoviras turi savybių mažinti CYP2C9 ir (arba) CYP2C19 substratų ekspozicijas, galimai iki subterapinio poveikio lygio.

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra varfarinas, vorikonazolas, diazepamai, lansoprazolas, omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, tilidinas ir tolbutamidas (žr. 1 lentelę).

Tikėtina, kad poveikis bus ne toks ryškus, kai yra skiriama geriamojo letermoviro be ciklosporino nei į veną leidžiamo letermoviro su ciklosporinu ar be jo arba geriamojo letermoviro kartu su ciklosporinu. Į tai reikia atsižvelgti, kai CYP2C9 ar CYP2C19 substrato vartojimo metu keičiama gydymo letermoviru schema. Taip pat žiūrėkite anksčiau pateiktą bendrąją informaciją apie fermentų skatinimą ir apie sąveikos pasireiškimo laiką.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C8*

Letermoviras *in vitro* slopina CYP2C8, tačiau taip pat gali skatinti CYP2C8, atsižvelgiant į jo skatinamąsias savybes. Galutinis poveikis *in vivo* nežinomas.

- Vaistinio preparato, kuris daugiausia eliminuojamas dalyvaujant CYP2C8, pavyzdžiu yra repaglinidas (žr. 1 lentelę). Kartu vartoti repaglinido ir letermoviro, skiriamo kartu su ciklosporinu ar be jo, nerekomenduojama.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P-gp*

Letermoviras yra nešiklio žarnyne P-gp induktorius. Vartojant PREVYMIS gali kliniškai reikšmingai sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių pernešime žarnyne yra svarbus P-gp, koncentracijos plazmoje (pavyzdžiui, dabigatranas ir sofosbuviro).

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2B6, UGT1A1 arba kuriuos perneša BCRP ar OATP2B1*

Letermoviras paprastai *in vivo* yra induktorius, tačiau taip pat buvo pastebėta, kad *in vitro* jis slopina CYP2B6, UGT1A1, BCRP ir OATP2B1. Galutinis poveikis *in vivo* nežinomas. Todėl skiriant kartu su letermoviru vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratai, koncentracijos plazmoje gali padidėti arba sumažėti. Gali būti rekomenduojama papildomai stebėti šių vaistinių preparatų poveikį; žiūrėkite atitinkamus šių vaistinių preparatų informacinius dokumentus.

- Vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP2B6, pavyzdžiu yra bupropionas.

- Vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami UGT1A1, pavyzdžiais yra raltegraviras ir dolutegraviras.

- Vaistinių preparatų, kurie yra pernešami BCRP, pavyzdžiais yra rozuvastatinas ir sulfasalazinas.

- Vaistinio preparato, kuris yra pernešamas OATP2B1, pavyzdžiu yra celiprololas.

*Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša inkstų nešiklis OAT3*

*In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad letermovirus yra OAT3 inhibitorius; todėl letermovirus gali slopinti OAT3 ir *in vivo*. Gali padidėti OAT3 pernešamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje.

- Vaistinių preparatų, kurie yra pernešami OAT3, pavyzdžiais yra ciprofloksacinas, tenofoviras, imipenemas ir cilastinas.

Bendroji informacija

Jeigu dėl gydymo PREVYMIS paskyrimo koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, pastarųjų dozės baigus gydymą PREVYMIS reikia vėl pakoreguoti. Taip pat gali reikėti koreguoti dozės, kai keičiamas letermoviro vartojimo būdas arba imunosupresantas.

1 lentelėje nurodytas žinomų ar galimų kliniškai reikšmingų vaistinių preparatų sąveikų sąrašas. Aprašytos vaistinių preparatų sąveikos yra pagrįstos su PREVYMIS atliktų tyrimų duomenimis arba yra numanoma, kad jos gali pasireikšti vartojant PREVYMIS (žr. 4.3, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

**1 lentelė. Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais ir dozavimo rekomendacijos. Atkreiptinas dėmesys, kad lentelė nėra išsami, o joje pateikti kliniškai reikšmingų sąveikų pavyzdžiai. Taip pat žiūrėkite anksčiau nurodytus bendruosius duomenis apie vaistinių preparatų sąveiką.**

**Jeigu nenurodyta kitaip, sąveikos tyrimai buvo atlikti su geriamuoju letermoviru be ciklosporino. Atkreipkite dėmesį, kad sąveikos tikimybė ir klinikinės pasekmės gali būti skirtingos, priklausomai nuo to, ar letermoviro vartojama per burną ar leidžiama į veną, taip pat nuo to, ar kartu skiriama ciklosporino. Keičiant letermoviro vartojimo būdą ar keičiant kartu skiriamą imunosupresantą, rekomendacijas dėl kartu vartojamų vaistinių preparatų reikia įvertinti iš naujo.**

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Antibiotikai</b>		
Nafcilinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermovirus  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant nafcilino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su nafcilinu nerekomenduojama.
<b>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</b>		
Flukonazolas (400 mg vienkartinė dozė)/ letermovirus (480 mg vienkartinė dozė)	↔ flukonazolas AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovirus AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Sąveika nusistovėjus būsenai netirta. Tikėtina: ↔ flukonazolas ↔ letermovirus	Dozės koreguoti nereikia.



<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Itrakonazolas (200 mg kartą per parą per burną)/ letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↔ itrakonazolas AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermoviras AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dozės koreguoti nereikia.
Pozakonazolas <sup>‡</sup> (300 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↔ pozakonazolas AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dozės koreguoti nereikia.
Vorikonazolas <sup>‡</sup> (po 200 mg du kartus per parą)/ letermoviras (480 mg per parą)	↓ vorikonazolas AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 skatinimas)	Jeigu būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti terapinį vorikonazolo poveikį pirmąsias 2 savaites pradedant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą arba keičiant imunosupresantą.
<b>Priešmikobakteriniai vaistiniai preparatai</b>		
Rifabutinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant rifabutino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su rifabutinu nerekomenduojama.
Rifampicinas		
(600 mg vienkartinė dozė per burną)/ letermoviras (480 mg vienkartinė dozė per burną)	↔ letermoviras 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 ir [arba] P-gp slopinimas)	
(600 mg vienkartinė dozė į veną)/ letermoviras (480 mg vienkartinė dozė per burną)	↔ letermoviras 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 ir [arba] P-gp slopinimas)	Skiriant kartotines rifampicino dozes, letermoviro koncentracija plazmoje sumažėja. PREVYMIS vartoti kartu su rifampicinu nerekomenduojama.
(600 mg kartą per parą per burną)/ letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↓ letermoviras 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)  (Suminis OATP1B1/3 ir [arba] P-gp slopinimo bei P-gp/UGT skatinimo rezultatas)	

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
(600 mg kartą per parą per burną [24 valandos po rifampicino vartojimo]) <sup>§</sup> / letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↓ letermoviras 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 skatinimas)	
<b>Antipsichotiniai vaistiniai preparatai</b>		
Tioridazinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant tioridazino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su tioridazinu nerekomenduojama.
<b>Endotelino antagonistai</b>		
Bozentananas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant bozentanano gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su bozentanu nerekomenduojama.
<b>Priešvirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
Acikloviras <sup>‡</sup> (400 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↔ acikloviras AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dozės koreguoti nereikia.
Valacikloviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ valacikloviras	Dozės koreguoti nereikia.
<b>Augaliniai vaistiniai preparatai</b>		
Jonažolės ( <i>Hypericum perforatum</i> ) vaistiniai preparatai	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant jonažolės vaistinių preparatų gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su jonažolės vaistiniais preparatais negalima.
<b>Vaistiniai preparatai nuo ŽIV</b>		
Efavirenasas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras (P-gp/UGT skatinimas)  ↑ arba ↓ efavirenasas (CYP2B6 slopinimas arba skatinimas)	Skiriant efavireno gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su efavirenu nerekomenduojama.
Etravirinas, Nevirapinas, Ritonaviras, Lopinaviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant šiuos antivirusinius vaistinius preparatus gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su šiais antivirusiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama.

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Įtaka koncentracijai <sup>†</sup> AUC ir C <sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS
<b>HMG-KoA reduktazės inhibitoriai</b>		
Atorvastatinas <sup>‡</sup> (20 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↑ atorvastatinas AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 slopinimas)	Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo. Atorvastatino dozė neturi viršyti 20 mg paros dozės, kai jo skiriama kartu su PREVYMIS <sup>#</sup> .  Nors atskirai nebuvo tirta, kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, tikėtina, jog atorvastatino koncentracijos plazmoje padidėjimo mastas bus didesnis nei skiriant vien PREVYMIS. Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, atorvastatino vartoti negalima.
Simvastatinas, Pitavastatinas, Rozuvastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ HMG-KoA reduktazės inhibitoriai  (CYP3A, OATP1B1/3 slopinimas)	Skiriant letermoviro gali reikšmingai padidėti šių statinų koncentracijos plazmoje. Vartoti kartu su vienu PREVYMIS nerekomenduojama.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, šių statinų vartoti negalima.
Fluvastatinas, Pravastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ HMG-KoA reduktazės inhibitoriai  (OATP1B1/3 ir [arba] BCRP slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti statinų koncentracijos plazmoje.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su šiais statiniais, gali reikėti mažinti statino dozę <sup>#</sup> . Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, pravastatino vartoti nerekomenduojama, tuo tarpu gali reikėti mažinti fluvastatino dozę <sup>#</sup> . Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Imunosupresantai</b>		
Ciklosporinas (50 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (240 mg per parą)	↑ ciklosporinas AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A slopinimas)	Jeigu PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, PREVYMIS dozę reikia mažinti iki 240 mg kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).
Ciklosporinas (200 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (240 mg per parą)	↑ letermoviras AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 slopinimas)	Reikia dažnai tirti ciklosporino koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti ciklosporino dozę <sup>#</sup> .
Mikofenolato mofetilis (1 g vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↔ mikofenolio rūgštis AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermoviras AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dozės koreguoti nereikia.
Sirolimuzas <sup>‡</sup> (2 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↑ sirolimuzas AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A slopinimas)  Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras	Reikia dažnai tirti sirolimuzo koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti sirolimuzo dozę <sup>#</sup> . Rekomenduojama dažnai tirti sirolimuzo koncentraciją, kartu su PREVYMIS pradedant skirti ciklosporino ar nutraukiant jo vartojimą.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, taip pat žiūrėkite sirolimuzo informacinius dokumentus, kuriuose pateikiamos specifinės dozavimo rekomendacijos vartojant sirolimuzo kartu su ciklosporinu.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, sirolimuzo koncentracijos padidėjimo mastas gali būti didesnis nei skiriant vien PREVYMIS.
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↑ takrolimuzas AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86)  (CYP3A slopinimas)	Reikia dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti takrolimuzo dozę <sup>#</sup> .
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (po 80 mg du kartus per parą)	↔ letermoviras AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Geriamieji kontraceptikai</b>		
Etinilestradiolis (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrelis (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) vienkartinė dozė / letermoviras (480 mg per parą)	↔ 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)	Dozės koreguoti nereikia.
Kiti sistemiskai veikiantys geriamieji kontraceptiniai steroidai	Kontraceptinių steroidų ↓ rizika	Vartojant letermoviro gali sumažėti kitų geriamųjų kontraceptinių steroidų koncentracijos plazmoje ir dėl to pakisti jų veiksmingumas. Norint užtikrinti pakankamą geriamųjų kontraceptikų poveikį, reikia rinktis vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra EE ir LNG.
<b>Vaistiniai preparatai nuo diabeto</b>		
Repaglinidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ arba ↓ repaglinidas  (CYP2C8 skatinimas, CYP2C8 ir OATP1B slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti arba sumažėti repaglinido koncentracija plazmoje (galutinis poveikis nežinomas).  Vartoti kartu nerekomenduojama.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, tikėtina, jog dėl ciklosporino sukeliamo papildomo OATP1B slopinimo repaglinido koncentracija plazmoje padidės. Vartoti kartu nerekomenduojama <sup>#</sup> .
Gliburidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ gliburidas  (OATP1B1/3 slopinimas, CYP3A slopinimas, CYP2C9 skatinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti gliburido koncentracija plazmoje.  Rekomenduojama dažnai tirti gliukozės koncentraciją per pirmąsias 2 savaites pradedant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, specifines dozavimo rekomendacijas taip pat žiūrėkite gliburido informaciniuose dokumentuose.
<b>Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (taip pat žiūrėkite bendrąjį tekstą)</b>		
Karbamazepinas, Fenobarbitalis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant karbamazepino arba fenobarbitalio gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su karbamazepinu arba fenobarbitaliu nerekomenduojama.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Fenitoinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)  ↓ fenitoinas  (CYP2C9/19 skatinimas)	Skiriant fenitoino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje.  Vartojant letermoviro gali sumažėti fenitoino koncentracija plazmoje.  PREVYMIS vartoti kartu su fenitoinu nerekomenduojama.
<b>Geriamieji antikoagulantai</b>		
Varfarinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ varfarinas  (CYP2C9 skatinimas)	Vartojant letermoviro gali sumažėti varfarino koncentracija plazmoje.  Varfarino skiriant gydymo PREVYMIS metu reikia dažnai tirti Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) <sup>#</sup> . Stebėti rekomenduojama pirmąsias 2 savaites pradedant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą arba keičiant imunosupresantą.
Dabigatranas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ dabigatranas  (žarnyno P-gp skatinimas)	Vartojant letermoviro gali sumažėti dabigatrano koncentracija plazmoje ir gali sumažėti dabigatrano veiksmingumas. Dėl sumažėjusio dabigatrano veiksmingumo rizikos reikia vengti jo vartoti kartu.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, dabigatrano vartoti negalima.
<b>Raminamieji</b>		
Midazolamas (1 mg vienkartinė dozė į veną)/ letermoviras (240 mg kartą per parą per burną)  Midazolamas (2 mg vienkartinė dozė per burną) / letermoviras (240 mg kartą per parą per burną)	↑ midazolamas į veną: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  Per burną: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A slopinimas)	PREVYMIS skiriant kartu su midazolamu, reikia atidžiai stebėti klinikinę pacientų būklę dėl kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos pasireiškimo. Reikia apsvarstyti midazolamo dozės koregavimo poreikį <sup>#</sup> . Midazolamo koncentracija plazmoje gali padidėti labiau, kai kartu su letermoviru skiriamos klinikinės geriamojo midazolamo dozės nei tos, kurios buvo tirtos.

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Įtaka koncentracijai <sup>†</sup> AUC ir C <sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS
<b>Opioidų agonistai</b>		
Pavyzdžiai: alfentanilis, fentanilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ CYP3A metabolizuojami opioidai  (CYP3A slopinimas)	Skiriant kartu su PREVYMIS rekomenduojama dažnai stebėti būklę dėl galimo su šių vaistinių preparatų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Gali reikėti koreguoti CYP3A metabolizuojamų opioidų dozes <sup>#</sup> (žr. 4.4 skyrių). Būklę taip pat rekomenduojama stebėti keičiant letermoviro vartojimo būdą. Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, CYP3A metabolizuojamų opioidų koncentracijų plazmoje padidėjimo mastas gali būti didesnis. PREVYMIS ir ciklosporino derinį skiriant kartu su alfentaniliu ar fentaniliu, reikia atidžiai stebėti klinikinius kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos požymius. Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus (žr. 4.4 skyrių).
<b>Antiaritminiai vaistiniai preparatai</b>		
Amjodaronas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ amjodaronas  (pirmiausia CYP3A slopinimas ir CYP2C8 slopinimas ar skatinimas)	Skiriant letermoviro gali padidėti amjodarono koncentracija plazmoje.  Šių vaistinių preparatų skiriant kartu, rekomenduojama dažnai stebėti pacientų būklę dėl galimo su amjodarono poveikiu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Kai amjodarono skiriama kartu su PREVYMIS, reikia reguliariai tirti amjodarono koncentraciją <sup>#</sup> .
Chinidinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ chinidinas  (CYP3A slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti chinidino koncentracija plazmoje.  PREVYMIS skiriant kartu su chinidinu, reikia atidžiai stebėti klinikinę būklę. Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus <sup>#</sup> .
<b>Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai</b>		
Digoksinas <sup>‡</sup> (0,5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (po 240 mg du kartus per parą)	↔ digoksinas AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp skatinimas)	Dozės koreguoti nereikia.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Protonų siurblio inhibitoriai</b>		
Omeprazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ omeprazolas  (CYP2C19 skatinimas)  Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras	Skiriant letermoviro gali sumažėti CYP2C19 substratų koncentracijos plazmoje.  Gali reikėti stebėti klinikinę pacientų būklę ir koreguoti vaistinių preparatų dozes.
Pantoprazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ pantoprazolas  (tikėtina dėl CYP2C19 skatinimo)  Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras	Skiriant letermoviro gali sumažėti CYP2C19 substratų koncentracijos plazmoje.  Gali reikėti stebėti klinikinę pacientų būklę ir koreguoti vaistinių preparatų dozes.
<b>Budrumą skatinantys vaistiniai preparatai</b>		
Modafinilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant modafinilio gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su modafiniliu nerekomenduojama.
<p>*Ši lentelė nėra išsami.  <sup>†</sup> ↓ – sumažėjimas, ↑ – padidėjimas.  ↔ – kliniškai reikšmingo pokyčio nėra.  <sup>‡</sup> Vienakryptės sąveikos tyrimas, kurio metu buvo vertinamas letermoviro poveikis kartu vartojamam vaistiniam preparatui.  <sup>§</sup> Šie duomenys rodo rifampicino vartojimo poveikį letermovirui praėjus 24 valandoms po paskutiniosios rifampicino dozės vartojimo.  <sup>#</sup> Žiūrėkite atitinkamo preparato informacinius dokumentus.</p>		

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie letermoviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

PREVYMIS nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.



## Žindymas

Nežinoma, ar letermovirus išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad letermovirus išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo PREVYMIS.

## Vaisingumas

Poveikio žiurkių patelių vaisingumui nenustatyta. Nustatytas negrįžtamas toksinis poveikis sėklidėms ir sutrikęs žiurkių patinų vaisingumas, tačiau tokio poveikio pelių ar beždžionių patinams nepastebėta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

PREVYMIS gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. PREVYMIS vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis ir galvos svaigimas, kurie gali įtakoti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

PREVYMIS saugumo savybės buvo įvertintos remiantis trijų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis.

#### *KKLT*

Tyrimo P001 metu 565 KKL recipientams 14 savaičių po transplantacijos buvo paskirta vartoti PREVYMIS arba placebo, o jų būklė buvo stebima ir saugumo savybės vertinamos 24 savaites po transplantacijos (žr. 5.1 skyrių). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurių pastebėta bent 1 % tiriamųjų asmenų PREVYMIS vartojusiųjų grupėje ir kurių pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei placebo grupėje, buvo šios: pykinimas (7,2 %), viduriavimas (2,4 %) ir vėmimas (1,9 %). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėkė nutraukti PREVYMIS vartojimą, buvo pykinimas (1,6 %), vėmimas (0,8 %) ir pilvo skausmas (0,5 %).

Tyrimo P040 metu 218 KKL recipientų buvo paskirta vartoti PREVYMIS arba placebo nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKL, o jų būklė buvo stebima ir saugumo savybės vertinamos iki 48-osios savaitės po KKL (žr. 5.1 skyrių). Nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į tyrimo P001 metu nustatytąjį PREVYMIS saugumo savybių pobūdį.

#### *Inksto transplantacija*

Tyrimo P002 metu 292 recipientams po inksto transplantacijos 28 savaites (~200 dienų) buvo paskirta vartoti PREVYMIS (žr. 5.1 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos PREVYMIS vartojusiems pacientams klinikinių tyrimų metu. Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį, kuris nurodomas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) arba labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

**2 lentelė. PREVYMIS vartojimo metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos**

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjusio jautrumo reakcijos
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas	sumažėjęs apetitas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	pakitęs skonio pojūtis, galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažnas	svaigulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	pykinimas, viduriavimas, vėmimas
Nedažnas	pilvo skausmas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas	raumenų spazmai
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Nedažnas	nuovargis, periferinė edema

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

**4.9 Perdozavimas**

Patirties apie PREVYMIS perdozavimą žmonėms neturima. I fazės klinikinių tyrimų metu 86 sveikiems tiriamiesiems asmenims iki 14 dienų laikotarpiu buvo skiriamos nuo 720 mg per parą iki 1 440 mg per parą PREVYMIS dozės. Pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį pobūdį skiriant kliniškai veiksmingą 480 mg per parą dozę. Specifinio priešnuodžio PREVYMIS perdozavimo atveju nėra. Perdozavus vaistinio preparato rekomenduojama stebėti paciento būklę dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo ir skirti tinkamą simptominių gydymą.

Nėra žinoma, ar atliekant dializę būtų galima reikšmingai pašalinti PREVYMIS iš sisteminės kraujotakos.

**5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS****5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – priešvirusiniai sisteminio poveikio preparatai, tiesiogiai veikiantys priešvirusiniai preparatai, ATC kodas – J05AX18

Veikimo mechanizmas

Letermoviras slopina CMV DNR terminazės kompleksą, kuris reikalingas vykstant viruso DNR skilimui ir naujų virusų DNR susivijimui. Letermoviras įtakoja reikiamo vienetų skaičiaus ilgio genomų susidarymą bei sutrikdo viriono brendimą.

## Priešvirusinis poveikis

Laštelių kultūros infekcijos modelyje nustatyta, kad letermoviro EC<sub>50</sub> rodiklio prieš CMV izoliatus iš klinikinių bandinių mediana buvo 2,1 nM (svyravo nuo 0,7 nM iki 6,1 nM, n = 74).

## Virusų atsparumas

### *Laštelių kultūrose*

CMV genai UL51, UL56 ir UL89 koduoja CMV DNR terminazės subvienetus. Laštelių kultūrose buvo nustatyti CMV mutantai, kuriems būdingas sumažėjęs jautrumas letermovirui. EC<sub>50</sub> rodiklio reikšmės, nustatytos rekombinantiniams CMV mutantams, ekspresuojantiems pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ir pUL89 (N320H, D344E) genų pakaitas (substitucijas), buvo nuo 1,6 karto iki < 10 kartų didesnės nei šios reikšmės, nustatytos laukinio tipo referenciniam virusui; nesitikima, kad šios substitucijos būtų kliniškai reikšmingos. EC<sub>50</sub> rodiklio reikšmės, nustatytos rekombinantiniams CMV mutantams, ekspresuojantiems pUL51 substituciją A95V arba pUL56 substitucijas N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ir R369T, buvo nuo 10 kartų iki 9 300 kartų didesnės nei šios reikšmės, nustatytos laukinio tipo referenciniam virusui; kai kurių iš šių substitucijų buvo nustatyta tiems pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu profilaktinis gydymas buvo neveiksmingas (žr. toliau).

### *Klinikinių tyrimų metu*

IIb fazės klinikinio tyrimo, kai buvo vertinamas iki 84 dienų laikotarpiu vartojamų 60 mg, 120 mg ar 240 mg letermoviro paros dozių arba placebo poveikis 131 recipientui, kuriam buvo atlikta KKLTL, metu buvo atlikta DNR sekų analizė pasirinktoje UL56 srityje (tarp aminorūgščių 231 ir 369) mėginiuose, gautuose iš 12 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų, kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga ir kurių mėginiai buvo prieinami analizei atlikti. Vienam tiriamajam asmeniui (kuriam buvo skirta 60 mg paros dozė) nustatytas atsparumą letermovirui lemiantis genotipo variantas (GV) (V236M).

III fazės klinikinio tyrimo (P001) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 40 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų išsamios duomenų analizės (IDA) populiacijoje, kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga ir kurių mėginiai buvo prieinami analizei atlikti. Dviem tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas atsparumą letermovirui lemiantis GV, ir abiem atvejais substitucijos buvo susijusios su pUL56 genu. Vienam tiriamajam asmeniui nustatyta V236M substitucija, o kitam tiriamajam asmeniui – E237G substitucija. Be to, dar vienam tiriamajam asmeniui, kuriam tyrimo pradžioje buvo aptinkama CMV DNR (ir todėl jis nebuvo įtrauktas į IDA populiaciją), nutraukus letermoviro vartojimą buvo nustatytos pUL56 substitucijos (C325W ir R369T).

III fazės klinikinio tyrimo (P040) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL51, UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 32 tiriamųjų asmenų (nepriklausomai nuo to, kuriai tiriamajai grupei jie buvo priskirti), kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga arba kurie nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl CMV viremijos. Nebuvo nustatyta su atsparumu letermovirui susijusių substitucijų, viršijančių validuotą 5 % tyrimo ribą.

III fazės klinikinio tyrimo (P002) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL51, UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 52 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų, kuriems pasireiškė CMV liga arba kurie nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl CMV viremijos. Nebuvo nustatyta su atsparumu letermovirui susijusių substitucijų, viršijančių validuotą 5 % tyrimo ribą.

## Kryžminis rezistentiškumas

Nesitikima, kad galėtų pasireikšti kryžminis rezistentiškumas su kitokio veikimo mechanizmo vaistiniaisiais preparatais. Letermoviras efektyviai veikia tuos virusų štamus, kuriuose nustatytos pakaitos

(substitucijos), lemiančios atsparumą CMV DNR polimerazės inhibitoriams (ganciklovirui, cidofovirui ir foskarnetui). Grupė rekombinantinių CMV štamų, kuriuose nustatytos substitucijos, lemiančios atsparumą letermovirui, buvo visiškai jautrūs cidofovirui, foskarnetui ir ganciklovirui, išskyrus rekombinantinį štamą su nustatyta pUL56 E237G substitucija, kuri lemia 2,1 karto sumažėjusį jautrumą ganciklovirui, lyginant su laukinio tipo virusu.

### Širdies elektrofiziologija

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, vienkartinės dozės, placebo ir veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant 400 mg geriamojo moksifloksacino) kontroliuojamas, 4 laikotarpių, persikryžiuojantis, išsamus poveikio QT intervalui tyrimas; jo metu buvo vertinamas iki 960 mg letermoviro dozių į veną poveikis QTc intervalui 38 sveikiems savanoriams asmenims. Paskyrus 960 mg letermoviro dozę į veną, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo; paskyrus šią dozę vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo maždaug 2 kartus didesnė nei skiriant 480 mg dozę į veną.

### Kliniškinis veiksmingumas ir saugumas

*Suaugę CMV-seropozityvūs recipientai [R+], kuriems atliekama alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija*

*P001 tyrimas: profilaktika 14 savaičių (~100 dienų) po atliktos KKL*

Siekiant įvertinti profilaktikos letermoviro, kaip priemonės išvengti CMV infekcijos ar šio viruso sukeltos ligos, veiksmingumą buvo atliktas daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, III fazės kliniškinis tyrimas (P001) su suaugusiais CMV-seropozityviais recipientais [R+], kuriems atliekama alogeninė KKL. Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba letermoviro 480 mg dozė kartą per parą (dozė galėjo būti mažinama iki 240 mg skiriant kartu su ciklosporinu), arba placebo. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal tyrimo centrą ir tyrimo pradžioje nustatytą CMV reaktyvavimosi riziką (didelė rizika, lyginant su maža rizika). Letermoviro buvo pradedama skirti po KKL atlikimo (0-28-ąją dieną po KKL) ir jo vartojimas tęsiamas 14 savaičių po KKL. Letermoviro buvo skiriama arba per burną, arba leidžiama į veną; nepriklausomai nuo vartojimo metodo, jo dozė buvo tokia pat. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima 24 savaites po KKL siekiant išanalizuoti pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, vėliau būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKL.

Tiriamiesiems asmenims kas savaitę iki 14-osios savaitės po KKL, o vėliau kas dvi savaites iki 24-osios savaitės po KKL buvo tiriamas CMV DNR kiekis. Jeigu pacientams buvo nustatoma kliniškai reikšminga CMV DNR-emija, jiems buvo pradedamas skirti įprastinis profilaktinis gydymas (angl. *pre-emptive therapy* – *PET*) nuo CMV infekcijos. Tiriamųjų asmenų būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKL.

Tarp 565 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 373 pacientams buvo skiriama letermoviro (įskaitant 99 pacientus, kuriems į veną buvo suleista bent viena vaistinio preparato dozė), o 192 pacientams buvo skiriama placebo (įskaitant 48 asmenis, kuriems buvo į veną suleista bent viena vaistinio preparato dozė). Laiko iki letermoviro paskyrimo pradžios mediana buvo 9 dienos po transplantacijos. Trisdešimt septyniems procentams (37 %) tiriamųjų asmenų kliniškinio tyrimo pradžioje buvo nustatytas ląstelių prigijimas. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 18 iki 78 metų), 56 (15,0 %) jų buvo 65 metų ar vyresni; 58 % jų buvo vyriškos lyties; 82 % buvo baltaodžiai; 10 % buvo azijiečiai; 2 % buvo juodaodžiai ar afrikiečiai; o 7 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių. Įtraukimo į tyrimą metu 50 % pacientų buvo skirta mieloabliacinė gydymo schema, 52 % vartojo ciklosporino, 42 % vartojo takrolimuzo. Dažniausios pagrindinės priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: ūminė mieloleukemija (38 %), mieloblastinis sindromas (15 %) ir limfoma (13 %). Dvylikai procentų (12 %) tiriamųjų asmenų įtraukimo į tyrimą metu buvo nustatyta CMV DNR.

Įtraukimo į tyrimą metu 31 % tiriamųjų asmenų nustatyta didelė viruso reaktyvavimosi rizika, kuri buvo apibrėžiama vienu ar keliais toliau išvardytais kriterijais: pagal žmogaus leukocitų antigeną (angl. *Human Leucocyte Antigen* – *HLA*) parinktas giminingas donoras (brolis ar sesuo) su nustatytu

bent vienu neatitikimu viename iš trijų HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B arba HLA-DR) - haploidentiškas donoras; negiminingas donoras su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš keturių HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B, HLA-C ir HLA-DRB1); virkštelės kraujo naudojimas kaip kamieninių ląstelių šaltinis; transplantato naudojimas su *ex vivo* sumažintu T ląstelių kiekiu; 2-ojo ar didesnio laipsnio Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), kai reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų.

*Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis*

P001 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingos CMV infekcijos pasireiškimas, kuris buvo apibrėžiamas CMV DNR-emijos nustatymo dažniu, kai reikėjo skirti profilaktinį gydymą (PET) nuo CMV, arba CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimu. Buvo panaudotas „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. *The Non-Completer=Failure; NC=F*) vertinimo būdas, kai tiriamieji asmenys nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrimo anksčiau nei 24-ąją savaitę po KKLТ arba kai 24-ąją savaitę po KKLТ nebuvo žinoma tyrimo išeičių (tokiais atvejais buvo vertinama, kad profilaktika buvo nesėkminga).

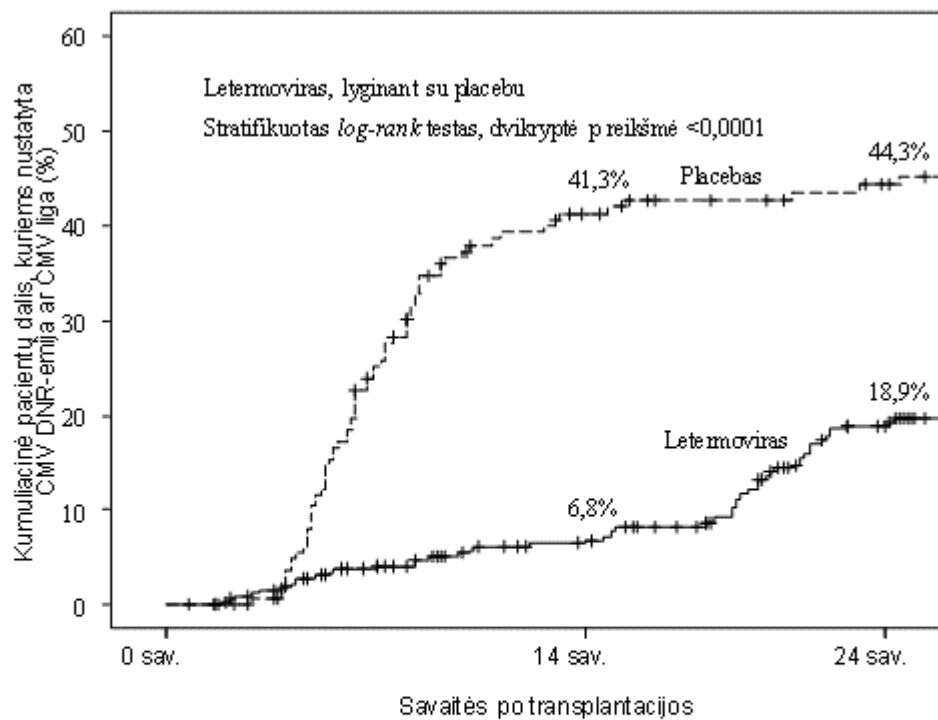
Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad letermoviro veiksmingumas buvo pranašesnis už placebo, kaip parodyta 3 lentelėje. Apskaičiuotas skirtumas tarp tiriamųjų grupių buvo -23,5 %, ir tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas (vienakryptė p reikšmė < 0,0001).

**3 lentelė. P001 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po KKLТ (NC=F vertinimo būdas, IDA populiacija)**

Rodmuo	Letermoviras (N = 325) n (%)	Placebas (N = 170) n (%)
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems 24-ąją savaitę profilaktika buvo nesėkminga)	122 (37,5)	103 (60,6)
Nesėkmės priežastys <sup>†</sup>		
Kliniškai reikšminga CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNR-emija, kai reikėjo skirti PET nuo CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV sukelta organo-taikinio liga	5 (1,5)	3 (1,8)
Nutrauktas dalyvavimas tyrime	56 (17,2)	27 (15,9)
Nežinomos išeitys	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (Letermoviras-Placebas) <sup>§</sup>		
Skirtumas (95 % PI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p reikšmė	<0,0001	
<sup>†</sup> Nesėkmės kategorijos yra nesuderinamos ir nurodytos remiantis kategorijų hierarchija išvardytu eiliškumu. <sup>§</sup> Tiriamųjų grupių skirtumų (procentine atsako išraiška) 95 % PI intervalai ir p reikšmė buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą <i>Mantel-Haenszel</i> metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (didelė arba maža rizika) imties harmoninius vidurkius. Nustatant statistinį patikimumą, buvo naudojama vienakryptė p reikšmė $\leq 0,0249$ . IDA – Išsami duomenų analizė (angl. <i>Full analysis set – FAS</i> ); IDA populiaciją sudaro randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, o į šią populiaciją nebuvo įtraukti asmenys, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta CMV DNR. Trūkstamų duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. <i>The Non-Completer=Failure; NC=F</i> ) būdas. Naudojant „NC=F“ vertinimo būdą, nesėkmė buvo apibrėžiama kaip visi tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga CMV infekcija arba kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrime, arba kuriems neturima išeičių duomenų 24-os savaitės po transplantacijos vizito laikotarpiu. N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių. n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis). Pastaba: per 24 savaites po KKLТ tiriamųjų asmenų, kuriems 1-ąją dieną buvo aptinkama CMV viruso DNR ir kuriems išsivystė kliniškai reikšminga CMV infekcija, dalis letermoviro vartojusiųjų grupėje buvo 64,6 % (31 iš 48), lyginant su 90,9 % (20 iš 22) tiriamųjų dalimi placebo grupėje. Apskaičiuotas skirtumas (skirtumo 95 % PI) buvo -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), o nominalioji vienakryptė p reikšmė <0,0048.		

Veiksniai, susiję su CMV DNR-emijos pasireiškimu po 14-os savaitės nuo KKLТ tarp letermoviro vartojusių pacientų, buvo didelė CMV reaktyvavimosi rizika tyrimo pradžioje, TPŠL pasireiškimas, kortikosteroidų vartojimas ir neigiami donoro CMV serologinių tyrimų rodmenys.

**1 pav. P001 tyrimas: laiko iki PET nuo CMV pradėjimo arba iki CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimo pradžios per 24 savaitių laikotarpį recipientams po KKLK Kaplan-Meier kreivės (IDA populiacija)**

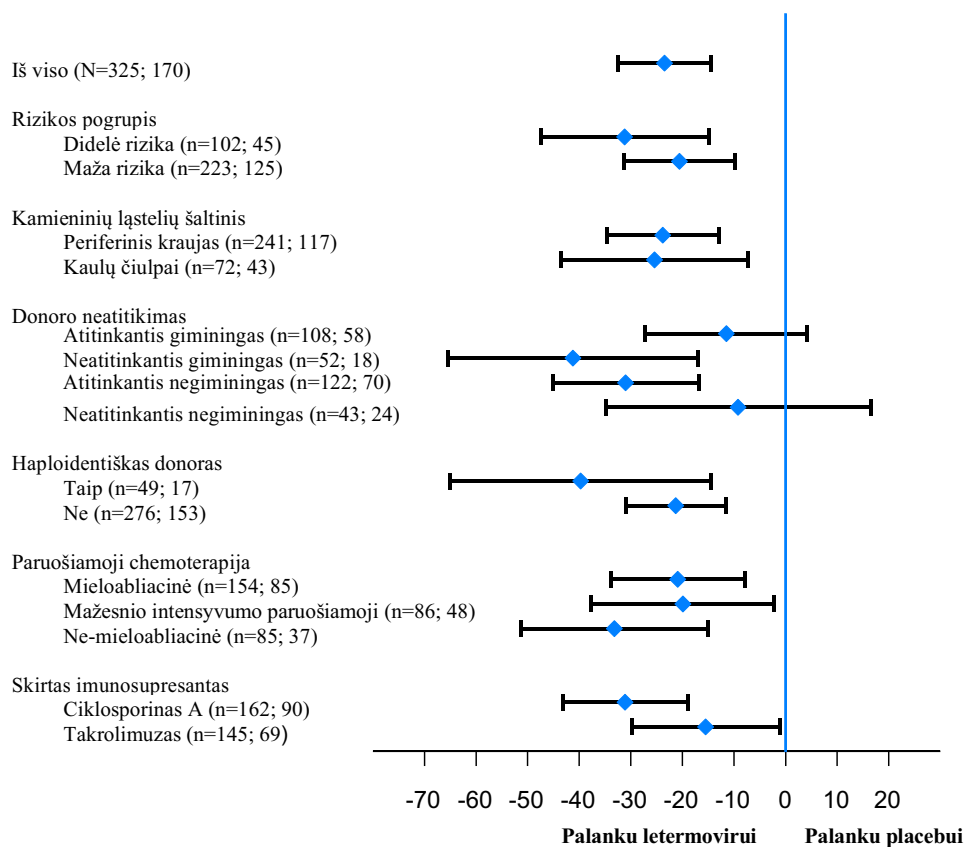


Pacientų skaičius, kuriems yra rizika			
— Letemovirus	325	270	212
-- Placebas	170	85	70

PREVYMIS ir placebo vartojusiųjų grupėse nebuvo nustatyta skirtumų vertinant ląstelių prigijimo dažnį ar laiką iki jų prigijimo.

Nustatytas nuoseklus letermoviro veiksmingumas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant mažos ir didelės CMV reaktyvavimosi rizikos pogrupius, taip pat pogrupius, sudarytus pagal paruošiamosios chemoterapijos schemas ir kartu skiriamus imunosupresantus (žr. 2 pav.).

**2 pav. P001 tyrimas: tiriamųjų asmenų dalies, kuriems pradėtas skirti PET nuo CMV arba pasireiškė CMV sukelta organo-taikinio liga per 24 savaitių laikotarpį po KKLТ, tam tikruose pogrupiuose Forest plot kreivės (NC=F vertinimo būdas, IDA populiacija)**



Letermoviro ir placebo skirtumas (%) bei 95 % PI

NC=F – „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. *Non-Completer=Failure*). Naudojant „NC=F“ vertinimo būdą, nesėkmė buvo apibrėžiama kaip tiriamieji asmenys, kurie nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrime iki 24-os savaitės po transplantacijos arba kuriems neturima išiečių duomenų 24-os savaitės po transplantacijos vizito laikotarpiu.

**P040 tyrimas: profilaktika nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ**

Tęstinės profilaktikos letermoviru nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ veiksmingumas pacientams, kuriems yra vėlyvos CMV infekcijos ar šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizika, buvo įvertintas atlikus daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, III fazės klinikinį tyrimą (P040) su suaugusiais CMV-seropozityviais recipientais [R+], kuriems atliekama alogeninė KKLТ. Tinkami tiriamieji asmenys, kuriems skirta profilaktika letermoviru iki ~100-osios dienos po KKLТ, atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems nuo 14-osios savaitės iki 28-osios savaitės po KKLТ buvo paskirta vartoti arba letermoviro, arba placebo. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima iki 28-osios savaitės po KKLТ siekiant išanalizuoti pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, o vėliau būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKLТ (jau neskiriant gydymo).

Tarp 218 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 144 asmenims buvo skiriama letermoviro, o 74 asmenims buvo skiriama placebo. Pacientų amžiaus mediana buvo 55 metai (svyravo nuo 20 iki 74 metų); 62 % jų buvo vyriškosios lyties; 79 % buvo baltaodžiai; 11 % buvo azijiečiai; 2 % buvo juodaodžiai; o 10 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių. Dažniausios priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: ūminė mieloleukemija (42 %), ūminė limfocitų leukemija (15 %) ir mielodisplazijos sindromas (11 %).



Įtraukimo į tyrimą metu visiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizikos veiksnių, o 64 % pacientų nustatyti du ar daugiau rizikos veiksnių. Šie rizikos veiksniai buvo tokie: pagal HLA parinktas giminingas donoras (brolis ar sesuo) su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš trijų HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B arba HLA-DR); haploidentiškas donoras; negiminingas donoras su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš keturių HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B, HLA-C ir HLA-DRB1); virkštelės kraujo naudojimas kaip kamieninių ląstelių šaltinis; transplantato naudojimas su *ex vivo* sumažintu T ląstelių kiekiu; antitimocitinio globulino vartojimas; alemtuzumabo vartojimas; sisteminio poveikio  $\geq 1$  mg/kg kūno svorio per parą prednizono dozės (ar ekvivalentiško gliukokortikoido) vartojimas.

#### Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis

P040 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingos CMV infekcijos pasireiškimo dažnis iki 28-osios savaitės po KKLТ. Kliniškai reikšminga CMV infekcija buvo apibrėžiama kaip CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimas arba profilaktinio gydymo (PET) nuo CMV skyrimas, remiantis dokumentuota CMV viremija ir klinicine paciento būkle. Buvo panaudotas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas, kai tiriamiesiems asmenims pasireiškė kliniškai reikšminga CMV infekcija arba jie nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl viremijos (ir tai buvo vertinama, kad profilaktika buvo nesėkminga).

Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad letermoviro veiksmingumas buvo pranašesnis už placebą, kaip parodyta 4 lentelėje. Apskaičiuotas skirtumas tarp tiriamųjų grupių buvo -16,1 %, ir tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas (vienakryptė p reikšmė = 0,0005). Buvo nustatytas nuosekliai pranašesnis letermoviro poveikis visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal tiriamųjų asmenų ypatybes (amžių, lytį, rasę) bei vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizikos veiksnius.

**4 lentelė. P040 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po KKLТ, kuriems yra vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizika (OF vertinimo būdas, IDA populiacija)**

Rodmuo	Letermoviras (~200 dienų letermoviro vartojimas) (N = 144) n (%)	Placebas (~100 dienų letermoviro vartojimas) (N = 74) n (%)
<b>Nesėkmės priežastys*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Kliniškai reikšminga CMV infekcija iki 28-osios savaitės <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
CMV viremija, kai reikėjo skirti PET nuo CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV sukelta organo-taikinio liga	1 (0,7)	2 (2,7)
Nutrauktas dalyvavimas dėl CMV viremijos iki 28-osios savaitės	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (letermoviras [~200 dienų letermoviro vartojimas]-Placebas [~100 dienų letermoviro vartojimas])<sup>‡</sup></b>		
Skirtumas (95 % PI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p reikšmė	0,0005	
* Nesėkmės kategorijos yra nesuderinamos ir nurodytos remiantis kategorijų hierarchija išvardytu eiliškumu.		
<sup>†</sup> Kliniškai reikšminga CMV infekcija buvo apibrėžiama kaip CMV sukeltos organo-taikinio ligos		

(patvirtintos ar galimos) pasireiškimas arba profilaktinio gydymo (PET) nuo CMV skyrimas, remiantis dokumentuota CMV viremija ir klinicine paciento būkle.

‡ 95 % PI intervalai ir p reikšmė procentinių atsakų skirtumams tarp tiriamųjų grupių buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą *Mantel-Haenszel* metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (haploidentiškas donoras: Taip arba Ne) imties dydžio harmoninius vidurkius. Nustatant statistinį patikimumą, buvo naudojama vienakryptė p reikšmė  $\leq 0,0249$ .

Trūkstamų duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas. Naudojant OF vertinimo būdą, profilaktikos nesėkmė buvo apibrėžiama kaip visi tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga CMV infekcija arba kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrimo dėl CMV viremijos nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ.

N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių.

n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis).

*P002 tyrimas: suaugę CMV-seroneigiami recipientai, kuriems atliekama inksto transplantacija iš CMV-seropozityvaus donoro [D+/R-]*

Siekiant įvertinti profilaktikos letermoviro, kaip priemonės išvengti CMV sukeltos ligos recipientams po inksto transplantacijos, veiksmingumą buvo atliktas daugiacentris, dvigubai koduotas, veikliuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamas, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės klininis tyrimas (P002) su suaugusiais recipientais, kuriems atliekama inksto transplantacija ir kuriems yra didelė rizika [D+/R-]. Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba letermoviro, arba valgancikloviro. Letermoviro buvo skiriama kartu su acikloviru. Valgancikloviro buvo skiriama kartu su aciklovirą imituojančiu placebo.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimą indukcijos metu ar jos nevartojimą. Letermoviro arba valgancikloviro buvo pradama skirti tarp 0-inės dienos ir 7-osios dienos po inksto transplantacijos, o jų skyrimas tęsiamas iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po transplantacijos. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima 52 savaites po transplantacijos.

Tarp 589 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 292 pacientams buvo skiriama letermoviro, o 297 pacientams buvo skiriama valgancikloviro. Pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 18 iki 82 metų); 72 % jų buvo vyriškosios lyties; 84 % buvo baltaodžiai; 2 % buvo azijiečiai; 9 % buvo juodaodžiai; 17 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių; o 60 % pacientų atlikta inksto transplantacija iš mirusio donoro. Dažniausios pagrindinės priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: įgimta cistinė inksto liga (17 %), hipertenzija (16 %) ir diabetas ar diabetinė nefropatija (14 %).

*Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis*

P002 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo CMV ligos (CMV sukeltos organotakinio ligos arba CMV sindromo, patvirtintų nepriklausomo vertinimo komiteto) pasireiškimo dažnis iki 52-osios savaitės po transplantacijos. Buvo panaudotas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas, kai profilaktikos nesėkmė nebuvo laikomi atvejai, kai tiriamieji asmenys anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrimo dėl bet kurios priežasties arba tam tikru vertinimo laikotarpiu trūko jų duomenų.

Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatytas ne prastesnis letermoviro poveikis, lyginant su valgancikloviro poveikiu, kaip parodyta 5 lentelėje.

**5 lentelė. P002 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po inksto transplantacijos (OF vertinimo būdas, IDA populiacija)**

Rodmuo	Letermoviras (N = 289) n (%)	Valgancikloviras (N = 297) n (%)
CMV sukeliama liga* iki 52-osios savaitės	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (Letermoviras-Valgancikloviras) <sup>†</sup> Skirtumas (95 % PI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	
<p>* CMV sukeliamos ligos atvejai patvirtinti nepriklausomo vertinimo komiteto.  <sup>†</sup> 95 % PI intervalai procentinių atsakų skirtumams tarp tiriamųjų grupių buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą <i>Mantel-Haenszel</i> metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimas indukcijos metu ar jos neįvykdymas) imties dydžio harmoninius vidurkius.  <sup>‡</sup> Remiantis ne prastesnio poveikio riba, kuri yra 10 %, letermoviro poveikis yra ne prastesnis nei valgancikloviro poveikis.                      Trūkstumų duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. <i>Observed Failure, OF</i>) vertinimo būdas. Naudojant OF vertinimo būdą, profilaktikos nesėkmė nebuvo laikomi atvejai, kai tiriamieji asmenys anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime dėl bet kurios priežasties.                      Pastaba: į letermoviro vartojusiųjų grupę atsitiktine tvarka priskirtiems asmenims <i>herpes simplex</i> viruso (HSV) ir <i>varicella zoster</i> viruso (VZV) sukeltų infekcijų profilaktikai buvo skiriama acikloviro. Į valgancikloviro vartojusiųjų grupę atsitiktine tvarka priskirtiems asmenims buvo skiriama aciklovirą imituojančio placebo.                      N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių.                      n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis).</p>		

Nustatytas panašus letermoviro veiksmingumas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę, regioną bei stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimą indukcijos metu ar jos neįvykdymą.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti PREVYMIS tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis citomegaloviruso sukeltos infekcijos profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Letermoviro farmakokinetinės savybės sveikiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatytos po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo ir vaistinio preparato suleidus į veną. Skiriant tiek geriamojo, tiek leidžiamo į veną vaistinio preparato, letermoviro ekspozicija didėjo labiau nei būtų proporcinga dozei. Tai paaiškinantis mechanizmas, tikėtina, yra OATP1B1/3 įsotinimas ar autoinhibicija. Letermoviro farmakokinetinės savybės taip pat buvo nustatytos po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo ir vaistinio preparato suleidus į veną recipientams po KKL (žr. 6 lentelę) bei po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo recipientams po inksto transplantacijos (žr. 7 lentelę).

### *Sveiki tiriamieji asmenys*

Paskyrus 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą, pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis AUC ir C<sub>max</sub> reikšmių geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 71 500 ng•val./ml ir 13 000 ng/ml.

Letermoviras pasiekė pusiausvyrinę apykaitą po 9-10 dienų, o jo akumuliacijos santykis buvo 1,2 AUC reikšmei ir 1 C<sub>max</sub> reikšmei.

#### *Recipientai po KKL*

Letermoviro AUC reikšmė buvo apskaičiuota remiantis III fazės P001 tyrimo populiacijos farmakokinetikos duomenų analize (žr. 6 lentelę). Skirtingų gydymo schemų ekspozicijos skirtumai nėra kliniškai reikšmingi; veiksmingumas buvo panašus visose P001 tyrimo metu nustatytų ekspozicijų ribose.

#### **6 lentelė. Letermoviro AUC (ng•val./ml) reikšmės recipientams po KKL**

Gydymo schema	Mediana (90 % Prognostinis intervalas)*
480 mg per burną, be ciklosporino	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg į veną, be ciklosporino	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg per burną, su ciklosporinu	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg į veną, su ciklosporinu	70 300 (46 200; 106 000)

\* Populiacijos *post-hoc* prognostiniai duomenys, remiantis III fazės tyrimo populiacijos FK duomenų analize.

#### *Recipientai po inksto transplantacijos*

Letermoviro AUC reikšmė buvo apskaičiuota remiantis III fazės P002 tyrimo populiacijos farmakokinetikos duomenų analize (žr. 7 lentelę). Veiksmingumas buvo panašus visose P002 tyrimo metu nustatytų ekspozicijų ribose.

#### **7 lentelė. Letermoviro AUC (ng•val./ml) reikšmės recipientams po inksto transplantacijos**

Gydymo schema	Mediana (90 % Prognostinis intervalas)*
480 mg per burną, be ciklosporino	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg per burną, su ciklosporinu	57 700 (26 900; 135 000)

\* Prognostinių intervalų reikšmių medianos ir 90 % intervalai apskaičiuoti remiantis III fazės populiacijos FK duomenų modelio imitavimu su skirtingų asmenų duomenų kintamumu.  
Pastaba: letermoviro FK savybės recipientams po inksto transplantacijos netirtos po vaistinio preparato suleidimo į veną; tačiau numatomas AUC po vaistinio preparato suleidimo į veną yra panašus į modeliuojant prognozuojamą AUC, nustatytą po vaistinio preparato suleidimo į veną recipientams po KKL (žr. 6 lentelę).

#### Absorbcija

Letermoviras buvo greitai absorbuojamas, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo (T<sub>max</sub>) mediana buvo nuo 1,5 iki 3,0 valandų, o vėliau koncentracija mažėjo dvifazės kreivės būdu. Recipientams po KKL apskaičiuotas letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 35 %, skiriant 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą be ciklosporino. Nustatyta, kad biologinio prieinamumo kintamumas skirtingiems asmenims yra maždaug 37 %. Recipientams po inksto transplantacijos apskaičiuotas letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 60 %, skiriant 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą be ciklosporino.

#### *Ciklosporino įtaka*

Recipientams po KKL kartu skiriant ciklosporino, dėl OATP1B slopinimo padidėjo letermoviro koncentracija plazmoje. Apskaičiuota, kad letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 85 %, pacientams skiriant 240 mg geriamojo vaistinio preparato dozę kartą per parą kartu su ciklosporinu.

Jeigu letermoviro skiriama kartu su ciklosporinu, rekomenduojama letermoviro dozė yra 240 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

#### Maisto įtaka

Sveikiems savanoriams asmenims per burną suvartojus vienkartinę 480 mg letermoviro dozę kartu su įprastu riebiu ir labai kaloringu maistu nebuvo nustatyta jokios įtakos bendrajai ekspozicijai (AUC rodikliui) bei maždaug 30 % padidėjo didžiausios letermoviro koncentracijos ( $C_{max}$ ) reikšmės. Letermoviro per burną galima skirti valgio metu arba nevalgius, kaip tai buvo daroma klinikinių tyrimų metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad recipientams po KKL T vaistinio preparato leidžiant į veną ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinis pasiskirstymo tūris yra 45,5 litro.

Letermoviras *in vitro* ekstensyviai (98,2 %) jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, nepriklausomai nuo tirtų koncentracijų ribų (3-100 mg/l). Skiriant mažesnes koncentracijas stebėtas tam tikras įsisotinimas. Letermoviro pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,56, ir tai nepriklauso nuo koncentracijų ribų (nuo 0,1 mg/l iki 10 mg/l), kurios buvo tirtos *in vitro*.

Ikiklinikinių pasiskirstymo tyrimų metu nustatyta, kad letermoviras pasiskirsto organuose ir audiniuose, didžiausios jo koncentracijos nustatytos virškinimo trakte, tulžies latake ir kepenyse, o nedidelės koncentracijos nustatytos galvos smegenyse.

#### Biotransformacija

Didžioji dalis plazmoje aptinkamų su letermoviru susijusių medžiagų yra nepakitusio vaistinio preparato pavidalu (96,6 %). Plazmoje neaptikta jokių svarbių metabolitų. Letermoviras iš dalies eliminuojamas vykstant gliukuronidavimui dalyvaujant UGT1A1/1A3.

#### Eliminacija

Vidutinis tariamas letermoviro galutinės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 12 valandų, skiriant 480 mg letermoviro dozes į veną sveikiems savanoriams asmenims. Svarbiausi letermoviro eliminacijos būdai yra ekskrecija su tulžimi bei tiesioginis jungimasis su gliukurono rūgštimi. Šiuose procesuose dalyvauja vaistinio preparato įsisavinimo kepenyse nešikliai OATP1B1 ir 3, o vėliau junginasi su gliukurono rūgštimi katalizuojama UGT1A1/3.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad recipientams po KKL T į veną leidžiant 480 mg vaistinio preparato dozę pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis tariamas letermoviro klirensas yra 4,84 l/val. Apskaičiuota, kad klirenso kintamumas skirtingiems asmenims yra 24,6 %.

#### Ekskrecija

Per burną paskyrus radioaktyviuoju izotopu pažymėto letermoviro, 93,3 % radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose. Didžioji letermoviro dalis buvo pašalinama su tulžimi nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, ir tik nedidelis kiekis (6 % suvartotos dozės) su išmatomis buvo pašalinamas kaip acil-gliukuronido metabolitas. Acil-gliukuronidas išmatose yra nestabilus. Letermoviro ekskrecija su šlapimu yra nereikšminga (< 2 % suvartotos dozės).

#### Farmakokinetikos savybės ypatingoms populiacijoms

##### Sutrikusi kepenų funkcija

Neprišijungusio letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 81 % ir 4 kartus didesnis asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų) arba sunkus

(C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų) kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims. Letermoviro ekspozicijos pokytis asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, yra kliniškai nereikšmingas.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tikėtinas ryškus neprisijungusio letermoviro ekspozicijos padidėjimas (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

##### *Klinikinis tyrimas su pacientais, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas*

Neprisijungusio letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 115 % ir 81 % didesnis asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, vidutinio sunkumo (aGFG 31-56,8 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) arba sunkus (aGFG 11,9-28,1 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims. Letermoviro ekspozicijos pokyčiai dėl vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi. Asmenys, kuriems yra GSIL, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus.

##### *Recipientai po inksto transplantacijos (P002 tyrimas)*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 12 %, 27 % ir 35 % didesnis tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] nuo  $\geq 60$  ml/min. iki 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.) arba sunkus (KrKl nuo  $\geq 15$  ml/min. iki  $< 30$  ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu, nustatyti asmenims, kurių KrKl yra  $\geq 90$  ml/min. Šie skirtumai nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi.

#### *Kūno svoris*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos sveikiems tiriamiesiems asmenims duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 18,7 % mažesnis asmenims, sveriantiems 80-100 kg, lyginant su 67 kg sveriančiais asmenimis. Remiantis populiacijos farmakokinetikos recipientams po inksto transplantacijos (P002 tyrimo) duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 26 % mažesnis asmenims, sveriantiems daugiau kaip 80 kg, lyginant su asmenimis, sveriantiems 80 kg ar mažiau. Šie skirtumai nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi.

#### *Rasė*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos sveikiems tiriamiesiems asmenims duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 33,2 % didesnis azijiečiams, lyginant su baltaodžiais. Šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas.

#### *Lytis*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad nėra jokių letermoviro farmakokinetikos savybių skirtumų tarp moteriškos ir vyriškos lyties asmenų.

#### *Senyvi asmenys*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad amžius neįtakoja letermoviro farmakokinetikos. Atsižvelgiant į amžių dozės koreguoti nereikia.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Bendras toksinis poveikis

Negrižtamas toksinis poveikis sėklidėms buvo nustatytas tik žiurkėms, kai sisteminė ekspozicija (AUC) buvo  $\geq 3$  kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms, susidaranti vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD). Minėtas toksinis poveikis pasireiškė kaip sėklinio latako degeneracija ir oligospermija, ląstelių liekanos antsėklidyje bei sumažėjęs sėklidžių ir antsėklidžių svoris. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio žiurkių patinų sėklidėms, kai ekspozicijos gyvūnams (AUC) buvo panašios į ekspoziciją žmonėms, susidarantią vartojant ŽRD. Toksinio poveikio sėklidėms nebuvo nustatyta tyrimų su pelėmis ir beždžionėmis metu, kai buvo skiriamos didžiausios tirtos dozės ir kai susidarė,

atitinkamai, iki 4 kartų bei iki 2 kartų didesnė ekspozicijos, lyginant su ekspozicija žmonėms vartojant ŽRD. Klinikinė tokio poveikio reikšmė žmonėms nežinoma.

Žinoma, kad hidroksipropilbetadeksas gali sukelti inkstų vakuolizaciją žiurkėms, kai į veną skiriamos didesnės kaip 50 mg/kg per parą jo dozės. Buvo nustatyta vakuolizacijos atvejų žiurkių inkstuose, kai buvo skiriama letermoviro farmacinė forma į veną su ciklodekstrino pagalbinės medžiagos hidroksipropilbetadekso 1 500 mg/kg per parą doze.

#### Kancerogeninis poveikis

6 mėnesių trukmės per burną skirto vaistinio preparato kancerogeninio poveikio tyrimo su RasH2 transgeninėmis (Tg.RasH2) pelėmis duomenys nerodo žmonėms reikšmingo tumorigeninio poveikio, kai vertintos didžiausios tirtos dozės, kurios pelių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 150 mg/kg per parą ir 300 mg/kg per parą.

#### Mutageninis poveikis

Genotoksinio letermoviro poveikio nebuvo stebėta, atlikus *in vitro* ar *in vivo* testų rinkinį, įskaitant mikrobų mutagenezės testą, chromosomų aberacijų testą kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių linijoje ir *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą.

#### Poveikis reprodukcijai

##### *Vaisingumas*

Poveikio vislumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyta, kad letermovirus neveikia patelių vislumo. Žiurkių patinams buvo nustatyta sumažėjusi spermatozoidų koncentracija, sumažėjęs spermatozoidų judrumas ir sumažėjęs vislumas, kai sisteminė ekspozicija buvo  $\geq 3$  kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD (žr. poskyrį „Bendras toksinis poveikis“).

Letermoviro paskyrus beždžionėms, nebuvo nustatyta toksinio poveikio sėklidėms duomenų, remiantis histopatologiniu įvertinimu, sėklidžių dydžio matavimu, hormonų (folikulus stimuliuojančiojo hormono, inhibino B ir testosterono) aktyvumo kraujyje analize bei spermos (spermatozoidų skaičiaus, judrumo ir morfologijos) ištyrimu, kai sisteminė ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD.

#### Poveikis vystymuisi

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad toksinis poveikis patelėms (įskaitant sumažėjusį kūno svorio prieaugį) pasireiškė skiriant 250 mg/kg per parą dozes (kai ekspozicija buvo maždaug 11 kartų didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD); palikuoniams buvo nustatytas sumažėjęs vaisių kūno svoris su vėluojančia osifikacija, pastebėta, kad vaisiai buvo kiek edemiški, ir nustatytas padidėjęs sutrumpėjusių virkštelių atvejų dažnis, taip pat slankstelių, šonkaulių bei dubens pokyčių ir apsigimimų dažnis. Skiriant 50 mg/kg per parą vaistinio preparato dozes (kai ekspozicija maždaug 2,5 karto didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD), toksinio poveikio patelėms ar poveikio vaisių vystymuisi nebuvo nustatyta.

Tyrimų su triušiais metu nustatyta, kad toksinis poveikis patelėms (įskaitant gaišimą ir abortus) pasireiškė skiriant 225 mg/kg per parą dozes (kai ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD); palikuoniams buvo nustatytas padidėjęs slankstelių bei šonkaulių apsigimimų ir pokyčių dažnis.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu geriamojo letermoviro buvo skiriama vaikingoms žiurkėms. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio vystymuisi, susidarant didžiausiai tirtai ekspozicijai (kai ji buvo 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Povidonas (E1201)  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (E464)  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas (E1518)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (tik 480 mg tabletėse) (E172)  
Karnaubo vaškas (E903)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Pakuotėse yra 28x1 tabletės poliamido/aliuminio/PVC-aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

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



## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. sausio 08 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugpjūčio 24 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREVYMIS 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
PREVYMIS 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### PREVYMIS 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 240 mg (12 ml tirpalo flakone) letermoviro (*letermovirus*).  
Viename mililitre tirpalo yra 20 mg letermoviro.

### PREVYMIS 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 480 mg (24 ml tirpalo flakone) letermoviro (*letermovirus*).  
Viename mililitre tirpalo yra 20 mg letermoviro.

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 240 mg flakone yra 23 mg (1 mmol) natrio.

Šio vaistinio preparato 480 mg flakone yra 46 mg (2 mmol) natrio.

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 240 mg dozėje (12 ml tirpalo flakone) yra 1 800 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino).

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 480 mg dozėje (24 ml tirpalo flakone) yra 3 600 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino).

Papildoma informacija pateikta 4.2 skyriuje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus bespalvis skystis

pH yra tarp 7 ir 8

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

PREVYMIS skirtas citomegaloviruso (CMV) reaktyvavimosi ir šio viruso sukeltos ligos profilaktikai suaugusiems CMV-seropozityviems recipientams [R+], kuriems atliekama alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT).

PREVYMIS skirtas CMV sukeltos ligos profilaktikai suaugusiems CMV-seroneigiamiems recipientams, kuriems atliekama inksto transplantacija iš CMV-seropozityvaus donoro [D+/R-].

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo priešvirusinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

PREVYMIS turi paskirti pacientų, kuriems atlikta alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija arba inksto transplantacija, gydymo patirties turintis gydytojas.

## Dozavimas

PREVYMIS taip pat tiekiamas vartojimo per burną farmacine forma (240 mg ir 480 mg plėvele dengtos tabletės).

PREVYMIS tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui gydytojo sprendimu galima skirti pakaitomis, ir vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Rekomenduojama PREVYMIS dozė yra 480 mg kartą per parą.

### *KKLT*

PREVYMIS reikia paskirti po KKLT atlikimo. PREVYMIS galima pradėti skirti transplantacijos atlikimo dieną ir ne vėliau kaip praėjus 28 dienoms po KKLT. PREVYMIS galima pradėti skirti prieš ląstelių prigijimą arba po jo. Profilaktinį gydymą PREVYMIS reikia tęsti 100 dienų po KKLT.

Ilgesnis nei 100 dienų po KKLT profilaktinis gydymas PREVYMIS gali būti naudingas kai kuriems pacientams, kuriems yra didelė vėlyvojo CMV reaktivavimosi rizika (žr. 5.1 skyrių). Ilgesnio kaip 200 dienų PREVYMIS vartojimo saugumas ir veiksmingumas klinikinių tyrimų metu neištirtas.

### *Inksto transplantacija*

PREVYMIS reikia paskirti transplantacijos atlikimo dieną ir ne vėliau kaip praėjus 7 dienoms po inksto transplantacijos; gydymą reikia tęsti 200 dienų po transplantacijos.

### *Dozės koregavimas*

Jeigu PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, PREVYMIS dozę reikia mažinti iki 240 mg kartą per parą (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

- Jeigu ciklosporino pradeda skirti po PREVYMIS vartojimo pradžios, kitą PREVYMIS dozę reikia sumažinti iki 240 mg kartą per parą.
- Jeigu ciklosporino skyrimas nutraukiamas PREVYMIS vartojimo metu, kitą PREVYMIS dozę reikia padidinti iki 480 mg kartą per parą.
- Jeigu ciklosporino skyrimas laikinai nutraukiamas dėl nustatytos didelės ciklosporino koncentracijos, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia.

### *Praleista dozė*

Praleidus dozę, ją reikia pacientui suleisti kaip galima greičiau. Jeigu jau atėjo laikas kitos dozės vartojimui, praleistosios dozės neleiskite, o vaistinį preparatą toliau skirkite įprastai. Negalima skirti dvigubos dozės ar didesnės dozės nei buvo paskirta.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi asmenys*

Atsižvelgiant į paciento amžių, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, PREVYMIS dozės koreguoti nereikia. PREVYMIS nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi tiek kepenų, tiek inkstų funkcija*

PREVYMIS nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, PREVYMIS dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir kuriems atliekama dializė arba ji neatliekama, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Pacientams, kuriems yra GSIL, vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas nenustatyti.

PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui sudėtyje yra hidroksipropilbetadekso. Letermoviro leidžiant į veną tikėtina klinikinė ekspozicija hidroksipropilbetadeksui bus maždaug 3 600 mg per parą (kai skiriama 480 mg letermoviro dozė). Su žmonėmis atliktų klinikinių tyrimų metu, kai letermoviro buvo leidžiama į veną, o gydymo trukmė buvo iki 47 dienų, nebuvo nustatyta hidroksipropilbetadekso sukeltų inkstų pažeidimų atvejų. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min.) ir kuriems skiriama PREVYMIS, organizmuose gali kauptis hidroksipropilbetadekso (žr. 5.3 skyrių). Šiems pacientams reikia dažnai tirti kreatinino koncentraciją.

### *Vaikų populiacija*

PREVYMIS saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Skirtas tik leisti į veną.

PREVYMIS koncentratą infuziniam tirpalui prieš vartojant reikia praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

Praskiestą PREVYMIS tirpalą būtina suleisti naudojant sterilų infuzinės sistemos viduje esantį 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų polietersulfono (PES) filtrą. Praskiesto tirpalo negalima leisti per kitokį filtrą nei sterilus infuzinės sistemos viduje esantis 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų PES filtras.

PREVYMIS reikia suleisti tik intraveninės (i.v.) infuzijos būdu. PREVYMIS negalima leisti tiesiai į veną ar boliusu.

Praskiedus PREVYMIS reikia suleisti intraveninės infuzijos būdu per periferinės ar centrinės venos kateterį iš viso per maždaug 60 minučių trukmės laikotarpį. Reikia suleisti visą tirpalo tūrį iš intraveninio maišelio.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Skyrimas kartu su pimozidu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skyrimas kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skyrimas kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Kai letermoviro skiriama kartu su ciklosporinu:

Negalima vartoti kartu su dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rozuvastatinu ar pitavastatinu (žr. 4.5 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### CMV DNR rodmenų stebėjimas KKL recipientams

III fazės klinikinio tyrimo (P001) metu letermoviro saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti KKL recipientams, kuriems prieš pradedant profilaktinį gydymą buvo nustatytas neigiamas CMV DNR tyrimo rezultatas. CMV DNR rodmenys buvo tiriama kas savaitę iki 14-osios savaitės po transplantacijos, vėliau kas dvi savaites iki 24-osios savaitės. Nustačius kliniškai reikšmingą CMV DNR-emiją ar jo sukeltą ligą, profilaktinis gydymas letermoviro buvo nutraukiamas, o pacientams buvo pradedamas skirti įprastinis profilaktinis gydymas (angl. *pre-emptive therapy* – *PET*) nuo CMV

infekcijos arba šios infekcijos gydymas. Pacientams, kuriems buvo pradėtas profilaktinis gydymas letermoviru ir vėliau buvo nustatyta, kad pradinis CMV DNR tyrimo rezultatas yra teigiamas, buvo leidžiama tęsti profilaktinį gydymą, jeigu nebuvo nustatoma PET kriterijų (žr. 5.1 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų arba susilpnėjusio terapinio poveikio pasireiškimo rizika dėl vaistinių preparatų sąveikos

PREVYMIS vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais gali pasireikšti žinoma ar galimai reikšminga vaistinių preparatų sąveika, dėl kurios gali:

- kilti galimų kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl didesnės kartu vartojamų vaistinių preparatų arba letermoviro ekspozicijos;
- reikšmingai sumažėti kartu vartojamo vaistinio preparato koncentracija plazmoje ir dėl to susilpnėti kartu vartojamo vaistinio preparato terapinis poveikis.

Žr. 1 lentelę, kurioje nurodyti veiksmai, kaip išvengti šių žinomų ar galimai reikšmingų vaistinių preparatų sąveikų arba jas valdyti, įskaitant dozavimo rekomendacijas (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Vaistinių preparatų sąveika

PREVYMIS reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A substratai ir kuriems būdingas siauras terapinio poveikio langas (pvz., alfentaniliu, fentaniliu ir chinidinu), kadangi šių vaistinių preparatų skiriant kartu gali padidėti CYP3A substratų koncentracija plazmoje. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų būklę ir (arba) koreguoti kartu vartojamų CYP3A substratų dozes (žr. 4.5 skyrių).

Paprastai pirmąsias 2 savaites pradėjus ir baigus gydymą letermoviru (žr. 4.5 skyrių), o taip pat pakeitus letermoviro vartojimo būdą, rekomenduojama dažniau stebėti ciklosporino, takrolimuzo ir sirolimuzo poveikį.

Letermoviras yra vidutinio stiprumo fermentų ir nešiklių induktorius. Dėl tokio skatinančio poveikio gali sumažėti kai kurių fermentų metabolizuojamų ar nešiklių pernešamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Todėl rekomenduojama stebėti vorikonazolo terapinį poveikį. Reikia vengti kartu vartoti dabigatrano dėl sumažėjusio dabigatrano veiksmingumo rizikos.

Vartojant letermoviro gali padidėti OATP1B1/3 pernešamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, daugelio statinų, koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę).

### Vaistinio preparato vartojimas naudojant infuzinės sistemos viduje esantį sterilų 0,2 arba 0,22 mikronų PES filtrą

PREVYMIS koncentrate infuziniam tirpalui gali būti keletas su preparatu susijusių nedidelių permatomų ar baltų dalelių. Praskiestą PREVYMIS tirpalą būtina suleisti naudojant sterilų infuzinės sistemos viduje esantį 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų PES filtrą, nepriklausomai nuo to ar šios su preparatu susijusios dalelės yra matomos flakone arba praskiestame tirpale (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

### Pagalbinės medžiagos

Natris

Šio vaistinio preparato 240 mg flakone yra 23 mg (arba 1 mmol) natrio, tai atitinka 1,15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Šio vaistinio preparato 480 mg flakone yra 46 mg (arba 2 mmol) natrio, tai atitinka 2,30 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Ciklodekstrinas

Šio vaistinio preparato 12 ml tūrio flakone (240 mg dozėje) yra 1 800 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino).

Šio vaistinio preparato 24 ml tūrio flakone (480 mg dozėje) yra 3 600 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Bendroji informacija apie ekspozicijos skirtumus įvairias gydymo letermoviro schemas

- Apskaičiuotoji letermoviro ekspozicija plazmoje skiriasi priklausomai nuo paskirtos dozavimo schemas (žr. lentelę 5.2 skyriuje). Todėl klinikinės vaistinių preparatų sąveikos su letermoviru pasekmės priklausys nuo to, kokia gydymo letermoviru schema paskiriama, ir nuo to, ar letermoviro vartojama kartu su ciklosporinu, ar ne.

- Skiriant ciklosporino ir letermoviro derinį, gali pasireikšti stipresnis ar papildomas poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams, lyginant su vien letermoviro vartojimu (žr. 1 lentelę).

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis letermovirui

Tyrimų *in vivo* metu nustatyta, kad letermoviro eliminacijos būdai yra ekskrecija su tulžimi ir jungimasis su gliukurono rūgštimi. Santykinė šių mechanizmų reikšmė nežinoma. Abiems vaistinio preparato eliminacijos mechanizmomams reikalingas aktyvus įsiurbimas į hepatocitą, kuris vyksta dalyvaujant vaistinių preparatų įsisavinimo kepenyse nešikliams OATP1B1/ 3. Po įsiurbimo letermovirus jungiasi su gliukurono rūgštimi dalyvaujant UGT1A1 ir 3. Nustatyta, kad letermovirus taip pat yra su P-gp ir BCRP susijusių vaistinių preparatų šalinimo kepenyse bei žarnyne mechanizmu substratas (žr. 5.2 skyrių).

##### Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų ar vaistinių preparatų nešiklių induktoriai

PREVYMIS (kartu su ciklosporinu ar be jo) skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo vaistinių preparatų nešiklių induktoriais (pvz., P-gp) ir (arba) metabolizuojančių fermentų induktoriais (pvz., UGT) nerekomenduojama, kadangi tuomet gali susidaryti subterapinė letermoviro ekspozicija (žr. 1 lentelę).

- Stiprių induktorių pavyzdžiais yra rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas, jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai, rifabutinas ir fenobarbitalis.

- Vidutinio stiprumo induktorių pavyzdžiais yra tioridazinas, modafinilis, ritonaviras, lopinaviras, efavirenzas ir etravirinas.

Kartu paskyrus rifampicino, iš pradžių kliniškai nereikšmingai padidėjo letermoviro koncentracija plazmoje (dėl OATP1B1/3 ir [arba] P-gp slopinimo), o toliau tęsiant rifampicino skyrimą, letermoviro koncentracija plazmoje sumažėjo kliniškai reikšmingai (dėl P-gp/UGT skatinimo) (žr. 1 lentelę).

##### Kitų vaistinių preparatų papildomas poveikis letermovirui, pasireiškiantis jo vartojant kartu su ciklosporinu

###### *OATP1B1 ar 3 inhibitoriai*

PREVYMIS skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1/3 nešiklių inhibitoriai, gali padidėti letermoviro koncentracija plazmoje. Jeigu PREVYMIS skiriama kartu su ciklosporinu (stipriai OATP1B1/3 inhibitoriumi), rekomenduojama PREVYMIS dozė yra 240 mg kartą per parą (žr. 1 lentelę bei 4.2 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama atsargiai skirti, kai kartu su letermoviro ir ciklosporino deriniu pradedama vartoti kitų OATP1B1/3 inhibitorių.

- OATP1B1 inhibitorių pavyzdžiais yra gemfibrozilis, eritromicinas, klaritromicinas ir kai kurie proteazės inhibitoriai (atazanaviras, simepreviras).

### *P-gp ar BCRP inhibitoriai*

*In vitro* atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad letermoviras yra P-gp ir BCRP substratas. Letermoviro koncentracijos plazmoje pokyčiai, pasireiškiantys dėl itraconazolo sukulto P-gp ar BCRP slopinimo, nebuvo kliniškai reikšmingi.

### Letermoviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *Vaistiniai preparatai, kurie daugiausia šalinami metabolizmo būdu arba įtakojami aktyvaus pernešimo mechanizmu*

Letermoviras *in vivo* paprastai yra fermentų ir nešiklių induktorius. Galima tikėtis jų skatinimo, išskyrus tuos atvejus, kai tam tikras fermentas ar nešiklis yra slopinamas (žr. toliau). Todėl skiriant letermoviro gali sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia šalinami metabolizuojant fermentams ar aktyvaus pernešimo būdu, ekspozicija plazmoje ir galimai jų veiksmingumas.

Skatinamojo poveikio mastas priklauso nuo letermoviro vartojimo būdo ir nuo to, ar jo skiriama kartu su ciklosporinu. Visiško skatinamojo poveikio galima tikėtis po 10-14 dienų nuo gydymo letermoviru pradžios. Laikotarpis, per kurį bus pasiekama tam tikro kartu vartojamo vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita, taip pat įtakos laiką, per kurį pasireišk visas poveikis koncentracijoms plazmoje.

*In vitro* atliktų tyrimų metu nustatyta, kad letermoviras yra CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 ir OAT3 inhibitorius, kai susidaro *in vivo* reikšmingos koncentracijos. *In vivo* atliktų tyrimų metu buvo vertinamas galutinis poveikis CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 ir taip pat CYP2C19. Galutinis poveikis *in vivo* kitiems išvardytiems fermentams ir nešikliams nežinomas. Išsami informacija pateikiama toliau.

Nėra žinoma, ar letermoviras gali įtakoti piperacilino / tazobaktamo, amfotericino B ir mikafungino ekspozicijas. Galima sąveika tarp letermoviro ir šių vaistinių preparatų neištirta. Yra teorinė rizika, kad dėl pasireiškiančio skatinamojo poveikio gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicijos, tačiau tokio poveikio mastas, taigi, ir klinikinė jo reikšmė šiuo metu nežinomi.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A*

Letermoviras *in vivo* yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius. PREVYMIS skiriant kartu su geriamuoju midazolamu (CYP3A substratu), 2-3 kartus padidėja midazolamo koncentracija plazmoje. PREVYMIS skiriant kartu su CYP3A substratais, gali kliniškai reikšmingai padidėti šių kartų vartojamų CYP3A substratų koncentracijos plazmoje (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra tam tikri imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas), HMG-KoA reduktazės inhibitoriai ir amjodaronas (žr. 1 lentelę). Negalima kartu su PREVYMIS skirti pimizido ir skalsių alkaloidų (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A slopinamojo poveikio mastas priklauso nuo letermoviro vartojimo būdo ir nuo to, ar jo skiriama kartu su ciklosporinu.

Dėl nuo laiko priklausomo fermentų slopinimo ir kartu pasireiškiančio jų skatinimo, galutinis slopinamasis poveikis fermentams gali išryškėti tik praėjus 10-14 dienų. Laikotarpis, per kurį bus pasiekama tam tikro kartu vartojamo vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita, taip pat įtakos laiką, per kurį pasireišk visas poveikis koncentracijoms plazmoje. Nutraukus gydymą, prireiks 10-14 dienų, kad slopinamasis poveikis išnyktų. Prireikus stebėti vaistinių preparatų poveikį, tai rekomenduojama daryti pirmąsias 2 savaites pradėjus ir baigus gydymą letermoviru (žr. 4.4 skyrių), o taip pat pakeitus letermoviro vartojimo būdą.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša OATP1B1/3*

Letermoviras yra OATP1B1/3 nešiklių inhibitorius. PREVYMIS skiriant kartu su OATP1B1/3 nešiklių substratais, gali kliniškai reikšmingai padidėti šių kartų vartojamų OATP1B1/3 nešiklių substratų koncentracijos plazmoje.

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, feksofenadinas, repaglinidas ir gliburidas (žr. 1 lentelę). Lyginant gydymo letermoviru schemas, kai jo skiriama be ciklosporino, poveikis yra ryškesnis letermoviro leidžiant į veną nei vartojant per burną.

Nuo OATP1B1/3 slopinimo priklausomo poveikio kartu vartojamiems vaistiniams preparatams mastas tikėtina yra didesnis, kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu (stipriu OATP1B1/3

inhibitoriumi). Į tai reikia atsižvelgti, kai OATP1B1/3 substrato vartojimo metu keičiama gydymo letermoviru schema.

*Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 ir (arba) CYP2C19*

PREVYMIS skiriant kartu su vorikonazolu (CYP2C19 substratu), reikšmingai sumažėja vorikonazolo koncentracija plazmoje, o tai rodo, kad letermovirus yra CYP2C19 induktorius. Tikėtina, kad taip pat yra skatinamas ir CYP2C9. Letermovirus turi savybių mažinti CYP2C9 ir (arba) CYP2C19 substratų ekspozicijas, galimai iki subterapinio poveikio lygio.

- Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiais yra varfarinas, vorikonazolas, diazepamai, lansoprazolas, omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, tilidinas ir tolbutamidas (žr. 1 lentelę).

Tikėtina, kad poveikis bus ne toks ryškus, kai yra skiriama geriamojo letermoviro be ciklosporino nei į veną leidžiamo letermoviro su ciklosporinu ar be jo arba geriamojo letermoviro kartu su ciklosporinu. Į tai reikia atsižvelgti, kai CYP2C9 ar CYP2C19 substrato vartojimo metu keičiama gydymo letermoviru schema. Taip pat žiūrėkite anksčiau pateiktą bendrąją informaciją apie fermentų skatinimą ir apie sąveikos pasireiškimo laiką.

*Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C8*

Letermovirus *in vitro* slopina CYP2C8, tačiau taip pat gali skatinti CYP2C8, atsižvelgiant į jo skatinamąsias savybes. Galutinis poveikis *in vivo* nežinomas.

- Vaistinio preparato, kuris daugiausia eliminuojamas dalyvaujant CYP2C8, pavyzdžiu yra repaglinidas (žr. 1 lentelę). Kartu vartoti repaglinido ir letermoviro, skiriamo kartu su ciklosporinu ar be jo, nerekomenduojama.

*Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P-gp*

Letermovirus yra nešiklio žarnyne P-gp induktorius. Vartojant PREVYMIS gali kliniškai reikšmingai sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių pernešime žarnyne yra svarbus P-gp, koncentracijos plazmoje (pavyzdžiui, dabigatranas ir sofosbuviro).

*Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2B6, UGT1A1 arba kuriuos perneša BCRP ar OATP2B1*

Letermovirus paprastai *in vivo* yra induktorius, tačiau taip pat buvo pastebėta, kad *in vitro* jis slopina CYP2B6, UGT1A1, BCRP ir OATP2B1. Galutinis poveikis *in vivo* nežinomas. Todėl skiriant kartu su letermoviru vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratai, koncentracijos plazmoje gali padidėti arba sumažėti. Gali būti rekomenduojama papildomai stebėti šių vaistinių preparatų poveikį; žiūrėkite atitinkamus šių vaistinių preparatų informacinius dokumentus.

- Vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP2B6, pavyzdžiu yra bupropionas.

- Vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami UGT1A1, pavyzdžiais yra raltegraviras ir dolutegraviras.

- Vaistinių preparatų, kurie yra pernešami BCRP, pavyzdžiais yra rozuvastatinas ir sulfasalazinas.

- Vaistinio preparato, kuris yra pernešamas OATP2B1, pavyzdžiu yra celiprololas.

*Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša inkstų nešiklis OAT3*

*In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad letermovirus yra OAT3 inhibitorius; todėl letermovirus gali slopinti OAT3 ir *in vivo*. Gali padidėti OAT3 pernešamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje.

- Vaistinių preparatų, kurie yra pernešami OAT3, pavyzdžiais yra ciprofloksacinas, tenofoviras, imipenemas ir cilastinas.

## Bendroji informacija

Jeigu dėl gydymo PREVYMIS paskyrimo koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, pastarųjų dozės baigus gydymą PREVYMIS reikia vėl pakoreguoti. Taip pat gali reikėti koreguoti dozes, kai keičiamas letermoviro vartojimo būdas arba imunosupresantas.

1 lentelėje nurodytas žinomų ar galimų kliniškai reikšmingų vaistinių preparatų sąveikų sąrašas. Aprašytos vaistinių preparatų sąveikos yra pagrįstos su PREVYMIS atliktų tyrimų duomenimis arba yra numanoma, kad jos gali pasireikšti vartojant PREVYMIS (žr. 4.3, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).



**1 lentelė. Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais ir dozavimo rekomendacijos. Atkreiptinas dėmesys, kad lentelė nėra išsami, o joje pateikti kliniškai reikšmingų sąveikų pavyzdžiai. Taip pat žiūrėkite anksčiau nurodytus bendruosius duomenis apie vaistinių preparatų sąveiką.**

Jeigu nenurodyta kitaip, sąveikos tyrimai buvo atlikti su geriamuoju letermoviru be ciklosporino. Atkreipkite dėmesį, kad sąveikos tikimybė ir klinikinės pasekmės gali būti skirtingos, priklausomai nuo to, ar letermoviro vartojama per burną ar leidžiama į veną, taip pat nuo to, ar kartu skiriama ciklosporino. Keičiant letermoviro vartojimo būdą ar keičiant kartu skiriamą imunosupresantą, rekomendacijas dėl kartu vartojamų vaistinių preparatų reikia įvertinti iš naujo.

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Įtaka koncentracijai <sup>†</sup> AUC ir C <sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS
<b>Antibiotikai</b>		
Nafcilinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant nafcilino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su nafcilinu nerekomenduojama.
<b>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</b>		
Flukonazolas (400 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg vienkartinė dozė)	↔ flukonazolas AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermoviras AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Sąveika nusistovėjus būsenai netirta. Tikėtina: ↔ flukonazolas ↔ letermoviras	Dozės koreguoti nereikia.
Itrakonazolas (200 mg kartą per parą per burną)/ letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↔ itrakonazolas AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermoviras AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dozės koreguoti nereikia.
Pozakonazolas <sup>‡</sup> (300 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↔ pozakonazolas AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dozės koreguoti nereikia.
Vorikonazolas <sup>‡</sup> (po 200 mg du kartus per parą)/ letermoviras (480 mg per parą)	↓ vorikonazolas AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 skatinimas)	Jeigu būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti terapinį vorikonazolo poveikį pirmąsias 2 savaites pradėdant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą arba keičiant imunosupresantą.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Priešmikobakteriniai vaistiniai preparatai</b>		
Rifabutinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant rifabutino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su rifabutinu nerekomenduojama.
Rifampicinas		Skiriant kartotines rifampicino dozes, letermoviro koncentracija plazmoje sumažėja. PREVYMIS vartoti kartu su rifampicinu nerekomenduojama.
(600 mg vienkartinė dozė per burną)/ letermoviras (480 mg vienkartinė dozė per burną)	↔ letermoviras 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 ir [arba] P-gp slopinimas)	
(600 mg vienkartinė dozė į veną)/ letermoviras (480 mg vienkartinė dozė per burną)	↔ letermoviras 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 ir [arba] P-gp slopinimas)	
(600 mg kartą per parą per burną)/ letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↓ letermoviras 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)  (Suminis OATP1B1/3 ir [arba] P-gp slopinimo bei P-gp/UGT skatinimo rezultatas)	
(600 mg kartą per parą per burną [24 valandos po rifampicino vartojimo]) <sup>§</sup> / letermoviras (480 mg kartą per parą per burną)	↓ letermoviras 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 skatinimas)	
<b>Antipsichotiniai vaistiniai preparatai</b>		
Tioridazinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant tioridazino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su tioridazinu nerekomenduojama.
<b>Endotelino antagonistai</b>		
Bozentananas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant bozentanano gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su bozentanu nerekomenduojama.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Priešvirusiniai vaistiniai preparatai</b>		
Acikloviras <sup>‡</sup> (400 mg vienkartinė dozė)/ Ietermoviras (480 mg per parą)	↔ acikloviras AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dozės koreguoti nereikia.
Valacikloviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ valacikloviras	Dozės koreguoti nereikia.
<b>Augaliniai vaistiniai preparatai</b>		
Jonažolės ( <i>Hypericum perforatum</i> ) vaistiniai preparatai	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ Ietermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant jonažolės vaistinių preparatų gali sumažėti Ietermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su jonažolės vaistiniais preparatais negalima.
<b>Vaistiniai preparatai nuo ŽIV</b>		
Efavirezas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ Ietermoviras (P-gp/UGT skatinimas)  ↑ arba ↓ efavirezas (CYP2B6 slopinimas arba skatinimas)	Skiriant efavirezo gali sumažėti Ietermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su efavirezu nerekomenduojama.
Etravirinas, Nevirapinas, Ritonaviras, Lopinaviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ Ietermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant šiuos antivirusinius vaistinius preparatus gali sumažėti Ietermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su šiais antivirusiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama.
<b>HMG-KoA reduktazės inhibitoriai</b>		
Atorvastatinas <sup>‡</sup> (20 mg vienkartinė dozė)/ Ietermoviras (480 mg per parą)	↑ atorvastatinas AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 slopinimas)	Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo. Atorvastatino dozė neturi viršyti 20 mg paros dozės, kai jo skiriama kartu su PREVYMIS <sup>#</sup> .  Nors atskirai nebuvo tirta, kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, tikėtina, jog atorvastatino koncentracijos plazmoje padidėjimo mastas bus didesnis nei skiriant vien PREVYMIS. Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, atorvastatino vartoti negalima.
Simvastatinas, Pitavastatinas, Rozuvastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ HMG-KoA reduktazės inhibitoriai  (CYP3A, OATP1B1/3 slopinimas)	Skiriant Ietermoviro gali reikšmingai padidėti šių statinų koncentracijos plazmoje. Vartoti kartu su vienu PREVYMIS nerekomenduojama.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, šių statinų vartoti negalima.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Fluvastatinas, Pravastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ HMG-KoA reduktazės inhibitoriai  (OATP1B1/3 ir [arba] BCRP slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti statinų koncentracijos plazmoje.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su šiais statinais, gali reikėti mažinti statino dozę <sup>#</sup> . Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, pravastatino vartoti nerekomenduojama, tuo tarpu gali reikėti mažinti fluvastatino dozę <sup>#</sup> . Reikia atidžiai stebėti būklę dėl galimo su statinų poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, miopatijos, pasireiškimo.
<b>Imunosupresantai</b>		
Ciklosporinas (50 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (240 mg per parą)	↑ ciklosporinas AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A slopinimas)	Jeigu PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, PREVYMIS dozę reikia mažinti iki 240 mg kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).  Reikia dažnai tirti ciklosporino koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti ciklosporino dozę <sup>#</sup> .
Ciklosporinas (200 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (240 mg per parą)	↑ letermoviras AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 slopinimas)	
Mikofenolato mofetilis (1 g vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	↔ mikofenolio rūgštis AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermoviras AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dozės koreguoti nereikia.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Sirolimuzas <sup>‡</sup> (2 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	<p>↑ sirolimuzas AUC 3,40 (3,01; 3,85) C<sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A slopinimas)</p> <p>Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras</p>	<p>Reikia dažnai tirti sirolimuzo koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti sirolimuzo dozę<sup>#</sup>.</p> <p>Rekomenduojama dažnai tirti sirolimuzo koncentraciją, kartu su PREVYMIS pradedant skirti ciklosporino ar nutraukiant jo vartojimą.</p> <p>Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, taip pat žiūrėkite sirolimuzo informacinius dokumentus, kuriuose pateikiamos specifinės dozavimo rekomendacijos vartojant sirolimuzo kartu su ciklosporinu.</p> <p>Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, sirolimuzo koncentracijos padidėjimo mastas gali būti didesnis nei skiriant vien PREVYMIS.</p>
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (480 mg per parą)	<p>↑ takrolimuzas AUC 2,42 (2,04; 2,88) C<sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A slopinimas)</p>	<p>Reikia dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje gydymo PREVYMIS metu, keičiant PREVYMIS vartojimo būdą ir nutraukiant PREVYMIS vartojimą bei atitinkamai koreguoti takrolimuzo dozę<sup>#</sup>.</p>
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (po 80 mg du kartus per parą)	<p>↔ letermoviras AUC 1,02 (0,97; 1,07) C<sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
<b>Geriamieji kontraceptikai</b>		
Etinilestradiolis (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrelis (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) vienkartinė dozė / letermoviras (480 mg per parą)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C<sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C<sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia.</p>
Kiti sistemiskai veikiantys geriamieji kontraceptiniai steroidai	<p>Kontraceptinių steroidų ↓ rizika</p>	<p>Vartojant letermoviro gali sumažėti kitų geriamųjų kontraceptinių steroidų koncentracijos plazmoje ir dėl to pakisti jų veiksmingumas.</p> <p>Norint užtikrinti pakankamą geriamųjų kontraceptikų poveikį, reikia rinktis vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra EE ir LNG.</p>

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
<b>Vaistiniai preparatai nuo diabeto</b>		
Repaglinidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ arba ↓ repaglinidas  (CYP2C8 skatinimas, CYP2C8 ir OATP1B slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti arba sumažėti repaglinido koncentracija plazmoje (galutinis poveikis nežinomas).  Vartoti kartu nerekomenduojama.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, tikėtina, jog dėl ciklosporino sukeliama papildomo OATP1B slopinimo repaglinido koncentracija plazmoje padidės. Vartoti kartu nerekomenduojama <sup>#</sup> .
Gliburidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ gliburidas  (OATP1B1/3 slopinimas, CYP3A slopinimas, CYP2C9 skatinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti gliburido koncentracija plazmoje.  Rekomenduojama dažnai tirti gliukozės koncentraciją per pirmąsias 2 savaites pradedant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, specifines dozavimo rekomendacijas taip pat žiūrėkite gliburido informaciniuose dokumentuose.
<b>Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (taip pat žiūrėkite bendrąjį tekstą)</b>		
Karbamazepinas, Fenobarbitalis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant karbamazepino arba fenobarbitalio gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su karbamazepinu arba fenobarbitaliu nerekomenduojama.
Fenitoinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)  ↓ fenitoinas (CYP2C9/19 skatinimas)	Skiriant fenitoino gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje.  Vartojant letermoviro gali sumažėti fenitoino koncentracija plazmoje.  PREVYMIS vartoti kartu su fenitoinu nerekomenduojama.
<b>Geriamieji antikoagulantai</b>		
Varfarinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ varfarinas  (CYP2C9 skatinimas)	Vartojant letermoviro gali sumažėti varfarino koncentracija plazmoje.  Varfarino skiriant gydymo PREVYMIS metu reikia dažnai tirti Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) <sup>#</sup> . Stebėti rekomenduojama pirmąsias 2 savaites pradedant ar baigiant gydymą letermoviru ir taip pat keičiant letermoviro vartojimo būdą arba keičiant imunosupresantą.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Dabigatranas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ dabigatranas  (žarnyno P-gp skatinimas)	Vartojant letermoviro gali sumažėti dabigatrano koncentracija plazmoje ir gali sumažėti dabigatrano veiksmingumas. Dėl sumažėjusio dabigatrano veiksmingumo rizikos reikia vengti jo vartoti kartu.  Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, dabigatrano vartoti negalima.
<b>Raminamieji</b>		
Midazolamas (1 mg vienkartinė dozė į veną)/ letermoviras (240 mg kartą per parą per burną)  Midazolamas (2 mg vienkartinė dozė per burną) / letermoviras (240 mg kartą per parą per burną)	↑ midazolamas Į veną: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  Per burną: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A slopinimas)	PREVYMIS skiriant kartu su midazolamu, reikia atidžiai stebėti klinikinę pacientų būklę dėl kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos pasireiškimo. Reikia apsvarstyti midazolamo dozės koregavimo poreikį <sup>#</sup> . Midazolamo koncentracija plazmoje gali padidėti labiau, kai kartu su letermoviru skiriamos klinikinės geriamojo midazolamo dozės nei tos, kurios buvo tirtos.
<b>Opioidų agonistai</b>		
Pavyzdžiai: alfentanilis, fentanilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ CYP3A metabolizuojami opioidai  (CYP3A slopinimas)	Skiriant kartu su PREVYMIS rekomenduojama dažnai stebėti būklę dėl galimo su šių vaistinių preparatų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Gali reikėti koreguoti CYP3A metabolizuojamų opioidų dozes <sup>#</sup> (žr. 4.4 skyrių). Būklę taip pat rekomenduojama stebėti keičiant letermoviro vartojimo būdą. Kai PREVYMIS skiriamas kartu su ciklosporinu, CYP3A metabolizuojamų opioidų koncentracijų plazmoje padidėjimo mastas gali būti didesnis. PREVYMIS ir ciklosporino derinį skiriant kartu su alfentaniliu ar fentaniliu, reikia atidžiai stebėti klinikinius kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos požymius. Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus (žr. 4.4 skyrių).
<b>Antiaritmniai vaistiniai preparatai</b>		
Amjodaronas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ amjodaronas  (pirmiausia CYP3A slopinimas ir CYP2C8 slopinimas ar skatinimas)	Skiriant letermoviro gali padidėti amjodarono koncentracija plazmoje.  Šių vaistinių preparatų skiriant kartu, rekomenduojama dažnai stebėti pacientų būklę dėl galimo su amjodarono poveikiu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Kai amjodarono skiriama kartu su PREVYMIS, reikia reguliariai tirti amjodarono koncentraciją <sup>#</sup> .

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>	<b>Įtaka koncentracijai<sup>†</sup> AUC ir C<sub>max</sub> santykio vidurkis (90 % pasikliautinis intervalas) (tikėtinas veikimo mechanizmas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su PREVYMIS</b>
Chinidinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ chinidinas  (CYP3A slopinimas)	Vartojant letermoviro gali padidėti chinidino koncentracija plazmoje.  PREVYMIS skiriant kartu su chinidinu, reikia atidžiai stebėti klinikinę būklę. Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus <sup>#</sup> .
<b>Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai</b>		
Digoksinas <sup>‡</sup> (0,5 mg vienkartinė dozė)/ letermoviras (po 240 mg du kartus per parą)	↔ digoksinas AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp skatinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
<b>Protonų siurblio inhibitoriai</b>		
Omeprazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ omeprazolas  (CYP2C19 skatinimas)  Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras	Skiriant letermoviro gali sumažėti CYP2C19 substratų koncentracijos plazmoje.  Gali reikėti stebėti klinikinę pacientų būklę ir koreguoti vaistinių preparatų dozes.
Pantoprazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ pantoprazolas  (tikėtina dėl CYP2C19 skatinimo)  Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ letermoviras	Skiriant letermoviro gali sumažėti CYP2C19 substratų koncentracijos plazmoje.  Gali reikėti stebėti klinikinę pacientų būklę ir koreguoti vaistinių preparatų dozes.
<b>Budrumą skatinantys vaistiniai preparatai</b>		
Modafinilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ letermoviras  (P-gp/UGT skatinimas)	Skiriant modafinilio gali sumažėti letermoviro koncentracija plazmoje. PREVYMIS vartoti kartu su modafiniliu nerekomenduojama.
<p>*Ši lentelė nėra išsami.  <sup>†</sup> ↓ – sumažėjimas, ↑ – padidėjimas.  ↔ – kliniškai reikšmingo pokyčio nėra.  <sup>‡</sup> Vienakryptės sąveikos tyrimas, kurio metu buvo vertinamas letermoviro poveikis kartu vartojamam vaistiniam preparatui.  <sup>§</sup> Šie duomenys rodo rifampicino vartojimo poveikį letermovirui praėjus 24 valandoms po paskutiniosios rifampicino dozės vartojimo.  <sup>#</sup> Žiūrėkite atitinkamo preparato informacinius dokumentus.</p>		



## Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie letermoviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

PREVYMIS nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar letermovirus išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad letermovirus išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo PREVYMIS.

#### Vaisingumas

Poveikio žiurkių patelių vaisingumui nenustatyta. Nustatytas negrįžtamas toksinis poveikis sėklidėms ir sutrikęs žiurkių patinų vaisingumas, tačiau tokio poveikio pelių ar beždžionių patinams nepastebėta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

PREVYMIS gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. PREVYMIS vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis ir galvos svaigimas, kurie gali įtakoti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

PREVYMIS saugumo savybės buvo įvertintos remiantis trijų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis.

#### *KKLT*

Tyrimo P001 metu 565 KKLT recipientams 14 savaičių po transplantacijos buvo paskirta vartoti PREVYMIS arba placebo, o jų būklė buvo stebima ir saugumo savybės vertinamos 24 savaites po transplantacijos (žr. 5.1 skyrių). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurių pastebėta bent 1 % tiriamųjų asmenų PREVYMIS vartojusiųjų grupėje ir kurių pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei placebo grupėje, buvo šios: pykinimas (7,2 %), viduriavimas (2,4 %) ir vėmimas (1,9 %). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė nutraukti PREVYMIS vartojimą, buvo pykinimas (1,6 %), vėmimas (0,8 %) ir pilvo skausmas (0,5 %).

Tyrimo P040 metu 218 KKLT recipientų buvo paskirta vartoti PREVYMIS arba placebo nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLT, o jų būklė buvo stebima ir saugumo savybės vertinamos iki 48-osios savaitės po KKLT (žr. 5.1 skyrių). Nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į tyrimo P001 metu nustatytąjį PREVYMIS saugumo savybių pobūdį.

#### *Inksto transplantacija*

Tyrimo P002 metu 292 recipientams po inksto transplantacijos 28 savaites (~200 dienų) buvo paskirta vartoti PREVYMIS (žr. 5.1 skyrių).

## Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos PREVYMIS vartojusiems pacientams klinikinių tyrimų metu. Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį, kuris nurodomas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) arba labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

### **2 lentelė. PREVYMIS vartojimo metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos**

<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjusio jautrumo reakcijos
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas	sumažėjęs apetitas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	pakitęs skonio pojūtis, galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažnas	svaigulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	pykinimas, viduriavimas, vėmimas
Nedažnas	pilvo skausmas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas	raumenų spazmai
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas	padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Nedažnas	nuovargis, periferinė edema

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Patirties apie PREVYMIS perdozavimą žmonėms neturima. I fazės klinikinių tyrimų metu 86 sveikiems tiriamiesiems asmenims iki 14 dienų laikotarpiu buvo skiriamos nuo 720 mg per parą iki 1 440 mg per parą PREVYMIS dozės. Pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį pobūdį skiriant kliniškai veiksmingą 480 mg per parą dozę. Specifinio priešnuodžio PREVYMIS perdozavimo atveju nėra. Perdozavus vaistinio preparato rekomenduojama stebėti paciento būklę dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo ir skirti tinkamą simptominių gydymą.

Nėra žinoma, ar atliekant dializę būtų galima reikšmingai pašalinti PREVYMIS iš sisteminės kraujotakos.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvirusiniai sisteminio poveikio preparatai, tiesiogiai veikiantys priešvirusiniai preparatai, ATC kodas – J05AX18

#### Veikimo mechanizmas

Letermoviras slopina CMV DNR terminazės kompleksą, kuris reikalingas vykstant viruso DNR skilimui ir naujų virusų DNR susivijimui. Letermoviras įtakoja reikiamo vienetų skaičiaus ilgio genomų susidarymą bei sutrikdo viriono brendimą.

#### Priešvirusinis poveikis

Ląstelių kultūros infekcijos modelyje nustatyta, kad letermoviro EC<sub>50</sub> rodiklio prieš CMV izoliatus iš klinikinių bandinių mediana buvo 2,1 nM (svyravo nuo 0,7 nM iki 6,1 nM, n = 74).

#### Virusų atsparumas

##### *Ląstelių kultūrose*

CMV genai UL51, UL56 ir UL89 koduoja CMV DNR terminazės subvienetus. Ląstelių kultūrose buvo nustatyti CMV mutantai, kuriems būdingas sumažėjęs jautrumas letermovirui. EC<sub>50</sub> rodiklio reikšmės, nustatytos rekombinantiniams CMV mutantams, ekspresuojantiems pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ir pUL89 (N320H, D344E) genų pakaitas (substitucijas), buvo nuo 1,6 karto iki < 10 kartų didesnės nei šios reikšmės, nustatytos laukinio tipo referenciniam virusui; nesitikima, kad šios substitucijos būtų kliniškai reikšmingos. EC<sub>50</sub> rodiklio reikšmės, nustatytos rekombinantiniams CMV mutantams, ekspresuojantiems pUL51 substituciją A95V arba pUL56 substitucijas N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ir R369T, buvo nuo 10 kartų iki 9 300 kartų didesnės nei šios reikšmės, nustatytos laukinio tipo referenciniam virusui; kai kurių iš šių substitucijų buvo nustatyta tiems pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu profilaktinis gydymas buvo neveiksmingas (žr. toliau).

##### *Klinikinių tyrimų metu*

IIb fazės klinikinio tyrimo, kai buvo vertinamas iki 84 dienų laikotarpiu vartojamų 60 mg, 120 mg ar 240 mg letermoviro paros dozių arba placebo poveikis 131 recipientui, kuriam buvo atlikta KKL, metu buvo atlikta DNR sekų analizė pasirinktoje UL56 srityje (tarp aminorūgščių 231 ir 369) mėginiuose, gautuose iš 12 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų, kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga ir kurių mėginiai buvo prieinami analizei atlikti. Vienam tiriamajam asmeniui (kuriam buvo skirta 60 mg paros dozė) nustatytas atsparumą letermovirui lemiantis genotipo variantas (GV) (V236M).

III fazės klinikinio tyrimo (P001) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 40 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų išsamios duomenų analizės (IDA) populiacijoje, kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga ir kurių mėginiai buvo prieinami analizei atlikti. Dviem tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas atsparumą letermovirui lemiantis GV, ir abiem atvejais substitucijos buvo susijusios su pUL56 genu. Vienam tiriamajam asmeniui nustatyta V236M substitucija, o kitam tiriamajam asmeniui – E237G substitucija. Be to, dar vienam tiriamajam asmeniui, kuriam tyrimo pradžioje buvo aptinkama CMV DNR (ir todėl jis nebuvo įtrauktas į IDA populiaciją), nutraukus letermoviro vartojimą buvo nustatytos pUL56 substitucijos (C325W ir R369T).

III fazės klinikinio tyrimo (P040) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL51, UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 32 tiriamųjų asmenų (nepriklausomai nuo to, kuriai tiriamajai grupei jie buvo priskirti), kuriems skirta profilaktika buvo neveiksminga arba kurie nutraukė

dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl CMV viremijos. Nebuvo nustatyta su atsparumu letermovirui susijusių substitucijų, viršijančių validuotą 5 % tyrimo ribą.

III fazės klinikinio tyrimo (P002) metu buvo atlikta DNR sekų analizė visuose koduojančiuose UL51, UL56 ir UL89 srityse mėginiuose, gautuose iš 52 letermoviro vartojusių tiriamųjų asmenų, kuriems pasireiškė CMV liga arba kurie nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl CMV viremijos. Nebuvo nustatyta su atsparumu letermovirui susijusių substitucijų, viršijančių validuotą 5 % tyrimo ribą.

#### Kryžminis rezistentiškumas

Nesitikima, kad galėtų pasireikšti kryžminis rezistentiškumas su kitokio veikimo mechanizmo vaistiniais preparatais. Letermoviras efektyviai veikia tuos virusų štamus, kuriuose nustatytos pakaitos (substitucijos), lemiančios atsparumą CMV DNR polimerazės inhibitoriams (ganciklovirui, cidofovirui ir foskarnetui). Grupė rekombinantinių CMV štamų, kuriuose nustatytos substitucijos, lemiančios atsparumą letermovirui, buvo visiškai jautrūs cidofovirui, foskarnetui ir ganciklovirui, išskyrus rekombinantinį štamą su nustatyta pUL56 E237G substitucija, kuri lemia 2,1 karto sumažėjusį jautrumą ganciklovirui, lyginant su laukinio tipo virusu.

#### Širdies elektrofiziologija

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, vienkartinės dozės, placebo ir veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant 400 mg geriamojo moksifloksacino) kontroliuojamas, 4 laikotarpių, persikryžiuojantis, išsamus poveikio QT intervalui tyrimas; jo metu buvo vertinamas iki 960 mg letermoviro dozių į veną poveikis QTc intervalui 38 sveikiems savanoriams asmenims. Paskyrus 960 mg letermoviro dozę į veną, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo; paskyrus šią dozę vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo maždaug 2 kartus didesnė nei skiriant 480 mg dozę į veną.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Suaugę CMV-seropozityvūs recipientai [R+], kuriems atliekama alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija*

*P001 tyrimas: profilaktika 14 savaičių (~100 dienų) po atliktos KKL*

Siekiant įvertinti profilaktikos letermoviru, kaip priemonės išvengti CMV infekcijos ar šio viruso sukeltos ligos, veiksmingumą buvo atliktas daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas (P001) su suaugusiais CMV-seropozityviais recipientais [R+], kuriems atliekama alogeninė KKL. Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba letermoviro 480 mg dozė kartą per parą (dozė galėjo būti mažinama iki 240 mg skiriant kartu su ciklosporinu), arba placebo. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal tyrimo centrą ir tyrimo pradžioje nustatytą CMV reaktyvavimosi riziką (didelė rizika, lyginant su maža rizika). Letermoviro buvo pradedama skirti po KKL atlikimo (0-28-ąją dieną po KKL) ir jo vartojimas tęsiamas 14 savaičių po KKL. Letermoviro buvo skiriama arba per burną, arba leidžiama į veną; nepriklausomai nuo vartojimo metodo, jo dozė buvo tokia pat. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima 24 savaites po KKL siekiant išanalizuoti pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, vėliau būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKL.

Tiriamiesiems asmenims kas savaitę iki 14-osios savaitės po KKL, o vėliau kas dvi savaites iki 24-osios savaitės po KKL buvo tiriamas CMV DNR kiekis. Jeigu pacientams buvo nustatoma kliniškai reikšminga CMV DNR-emija, jiems buvo pradedamas skirti įprastinis profilaktinis gydymas (angl. *pre-emptive therapy* – *PET*) nuo CMV infekcijos. Tiriamųjų asmenų būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKL.

Tarp 565 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 373 pacientams buvo skiriama letermoviro (įskaitant 99 pacientus, kuriems į veną buvo suleista bent viena vaistinio preparato dozė), o 192 pacientams buvo skiriama placebo (įskaitant 48 asmenis, kuriems į veną buvo suleista bent viena vaistinio preparato dozė). Laiko iki letermoviro paskyrimo pradžios mediana buvo 9 dienos po

transplantacijos. Trisdešimt septyniems procentams (37 %) tiriamųjų asmenų klinikinio tyrimo pradžioje buvo nustatytas ląstelių prigijimas. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 18 iki 78 metų), 56 (15,0 %) jų buvo 65 metų ar vyresni; 58 % jų buvo vyriškos lyties; 82 % buvo baltodžiai; 10 % buvo azijiečiai; 2 % buvo juodaodžiai ar afrikiečiai; o 7 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių. Įtraukimo į tyrimą metu 50 % pacientų buvo skirta mieloabliacinė gydymo schema, 52 % vartojo ciklosporino, 42 % vartojo takrolimuzo. Dažniausios pagrindinės priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: ūminė mieloleukemija (38 %), mieloblastinis sindromas (15 %) ir limfoma (13 %). Dvylikai procentų (12 %) tiriamųjų asmenų įtraukimo į tyrimą metu buvo nustatyta CMV DNR.

Įtraukimo į tyrimą metu 31 % tiriamųjų asmenų nustatyta didelė viruso reaktyvavimosi rizika, kuri buvo apibrėžiama vienu ar keliais toliau išvardytais kriterijais: pagal žmogaus leukocitų antigeną (angl. *Human Leucocyte Antigen – HLA*) parinktas giminingas donoras (brolis ar sesuo) su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš trijų HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B arba HLA-DR) - haploidentiškas donoras; negiminingas donoras su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš keturių HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B, HLA-C ir HLA-DRB1); virkštelės kraujo naudojimas kaip kamieninių ląstelių šaltinis; transplantato naudojimas su *ex vivo* sumažintu T ląstelių kiekiu; 2-ojo ar didesnio laipsnio Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), kai reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų.

#### *Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis*

P001 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingos CMV infekcijos pasireiškimas, kuris buvo apibrėžiamas CMV DNR-emijos nustatymo dažniu, kai reikėjo skirti profilaktinį gydymą (PET) nuo CMV, arba CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimu. Buvo panaudotas „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. *The Non-Completer=Failure; NC=F*) vertinimo būdas, kai tiriamieji asmenys nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrime anksčiau nei 24-ąją savaitę po KKLТ arba kai 24-ąją savaitę po KKLТ nebuvo žinoma tyrimo išeičių (tokiais atvejais buvo vertinama, kad profilaktika buvo nesėkminga).

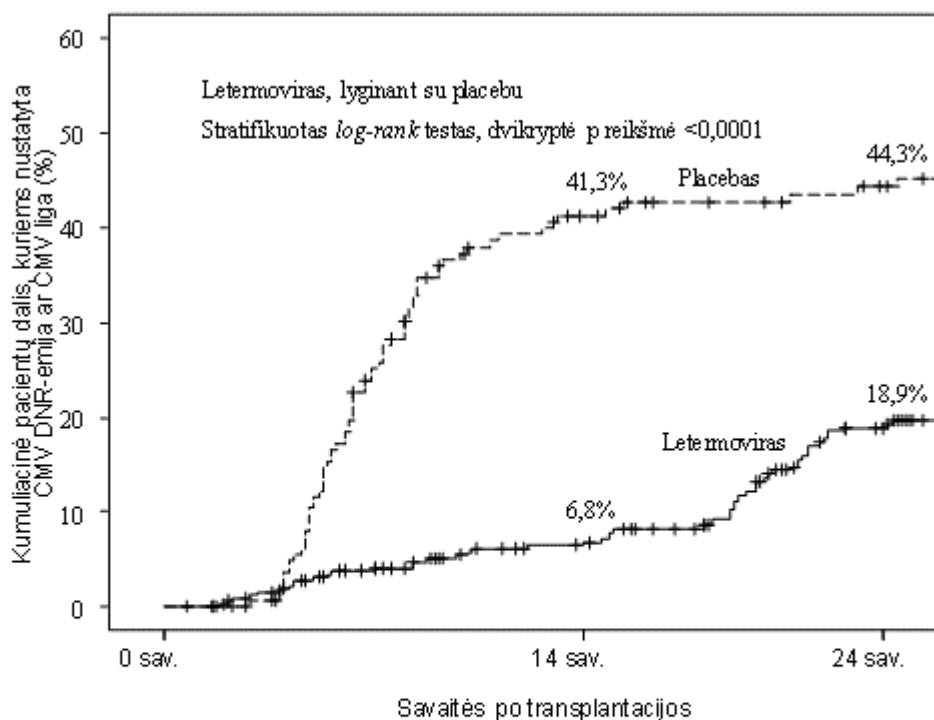
Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad letermoviro veiksmingumas buvo pranašesnis už placebo, kaip parodyta 3 lentelėje. Apskaičiuotas skirtumas tarp tiriamųjų grupių buvo -23,5 %, ir tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas (vienakryptė p reikšmė < 0,0001).

**3 lentelė. P001 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po KKLТ (NC=F vertinimo būdas, IDA populiacija)**

Rodmuo	Letermoviras (N = 325) n (%)	Placebas (N = 170) n (%)
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems 24-ąją savaitę profilaktika buvo nesėkminga)	122 (37,5)	103 (60,6)
Nesėkmės priežastys <sup>†</sup>		
Kliniškai reikšminga CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNR-emija, kai reikėjo skirti PET nuo CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV sukelta organo-taikinio liga	5 (1,5)	3 (1,8)
Nutrauktas dalyvavimas tyrime	56 (17,2)	27 (15,9)
Nežinomos išeitys	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (Letermoviras-Placebas) <sup>§</sup>		
Skirtumas (95 % PI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p reikšmė	<0,0001	
<sup>†</sup> Nesėkmės kategorijos yra nesuderinamos ir nurodytos remiantis kategorijų hierarchija išvardytu eiliškumu. <sup>§</sup> Tiriamųjų grupių skirtumų (procentine atsako išraiška) 95 % PI intervalai ir p reikšmė buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą <i>Mantel-Haenszel</i> metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (didelė arba maža rizika) imties harmoninius vidurkius. Nustatant statistinį patikimumą, buvo naudojama vienakryptė p reikšmė ≤ 0,0249. IDA – Išsami duomenų analizė (angl. <i>Full analysis set – FAS</i> ); IDA populiaciją sudaro randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, o į šią populiaciją nebuvo įtraukti asmenys, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta CMV DNR. Trūkstant duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. <i>The Non-Completer=Failure; NC=F</i> ) būdas. Naudojant „NC=F“ vertinimo būdą, nesėkmė buvo apibrėžiama kaip visi tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga CMV infekcija arba kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą klinikiniame tyrime, arba kuriems neturima išeičių duomenų 24-os savaitės po transplantacijos vizito laikotarpiu. N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių. n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis). Pastaba: per 24 savaites po KKLТ tiriamųjų asmenų, kuriems 1-ąją dieną buvo aptinkama CMV viruso DNR ir kuriems išsivystė kliniškai reikšminga CMV infekcija, dalis letermoviro vartojusių grupėje buvo 64,6 % (31 iš 48), lyginant su 90,9 % (20 iš 22) tiriamųjų dalimi placebo grupėje. Apskaičiuotas skirtumas (skirtumo 95 % PI) buvo -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), o nominalioji vienakryptė p reikšmė <0,0048.		

Veiksniai, susiję su CMV DNR-emijos pasireiškimu po 14-os savaitės nuo KKLТ tarp letermoviro vartojusių pacientų, buvo didelė CMV reaktyvavimosi rizika tyrimo pradžioje, TPŠL pasireiškimas, kortikosteroidų vartojimas ir neigiami donoro CMV serologinių tyrimų rodmenys.

**1 pav. P001 tyrimas: laiko iki PET nuo CMV pradėjimo arba iki CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimo pradžios per 24 savaitių laikotarpį recipientams po KKLK Kaplan-Meier kreivės (IDA populiacija)**

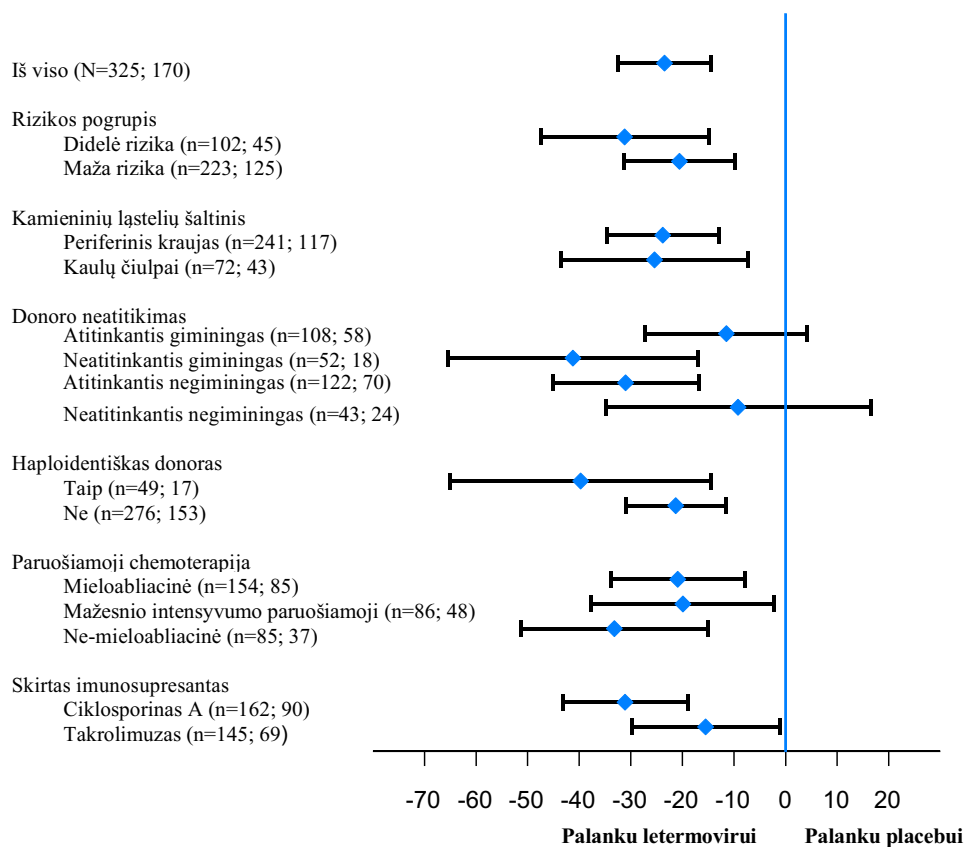


Pacientų skaičius, kuriems yra rizika		
— Letemoviras	325	212
-- Placebas	170	70

PREVYMIS ir placebo vartojusiųjų grupėse nebuvo nustatyta skirtumų vertinant ląstelių prigijimo dažnį ar laiką iki jų prigijimo.

Nustatytas nuoseklus letemoviro veiksmingumas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant mažos ir didelės CMV reaktyvavimosi rizikos pogrupius, taip pat pogrupius, sudarytus pagal paruošiamosios chemoterapijos schemas ir kartu skiriamus imunosupresantus (žr. 2 pav.).

**2 pav. P001 tyrimas: tiriamųjų asmenų dalies, kuriems pradėtas skirti PET nuo CMV arba pasireiškė CMV sukelta organo-taikinio liga per 24 savaičių laikotarpį po KKLТ, tam tikruose pogrupiuose Forest plot kreivės (NC=F vertinimo būdas, IDA populiacija)**



Letermoviro ir placebo skirtumas (%) bei 95 % PI

NC=F – „nebaigęs tyrimo asmuo=nesėkmė“ (angl. *Non-Completer=Failure*). Naudojant „NC=F“ vertinimo būdą, nesėkmė buvo apibrėžiama kaip tiriamieji asmenys, kurie nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrime iki 24-os savaitės po transplantacijos arba kuriems neturima išiečių duomenų 24-os savaitės po transplantacijos vizito laikotarpiu.

**P040 tyrimas: profilaktika nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ**

Tęstinės profilaktikos letermoviru nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ veiksmingumas pacientams, kuriems yra vėlyvos CMV infekcijos ar šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizika, buvo įvertintas atlikus daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, III fazės klinikinį tyrimą (P040) su suaugusiais CMV-seropozityviais recipientais [R+], kuriems atliekama alogeninė KKLТ. Tinkami tiriamieji asmenys, kuriems skirta profilaktika letermoviru iki ~100-osios dienos po KKLТ, atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems nuo 14-osios savaitės iki 28-osios savaitės po KKLТ buvo paskirta vartoti arba letermoviro, arba placebo. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima iki 28-osios savaitės po KKLТ siekiant išanalizuoti pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, o vėliau būklė buvo toliau stebima iki 48-os savaitės po KKLТ (jau neskiriant gydymo).

Tarp 218 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 144 asmenims buvo skiriama letermoviro, o 74 asmenims buvo skiriama placebo. Pacientų amžiaus mediana buvo 55 metai (svyravo nuo 20 iki 74 metų); 62 % jų buvo vyriškosios lyties; 79 % buvo baltaodžiai; 11 % buvo azijiečiai; 2 % buvo juodaodžiai; o 10 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių. Dažniausios priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: ūminė mieloleukemija (42 %), ūminė limfocitų leukemija (15 %) ir mielodisplazijos sindromas (11 %).



Įtraukimo į tyrimą metu visiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizikos veiksnių, o 64 % pacientų nustatyti du ar daugiau rizikos veiksnių. Šie rizikos veiksniai buvo tokie: pagal HLA parinktas giminingas donoras (brolis ar sesuo) su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš trijų HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B arba HLA-DR); haploidentiškas donoras; negiminingas donoras su nustatytu bent vienu neatitikimu viename iš keturių HLA geno sričių (HLA-A, HLA-B, HLA-C ir HLA-DRB1); virkštelės kraujo naudojimas kaip kamieninių ląstelių šaltinis; transplantato naudojimas su *ex vivo* sumažintu T ląstelių kiekiu; antitimocitino globulino vartojimas; alemtuzumabo vartojimas; sisteminio poveikio  $\geq 1$  mg/kg kūno svorio per parą prednizono dozės (ar ekvivalentiško gliukokortikoido) vartojimas.

#### *Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis*

P040 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingos CMV infekcijos pasireiškimo dažnis iki 28-osios savaitės po KKLТ. Kliniškai reikšminga CMV infekcija buvo apibrėžiama kaip CMV sukeltos organo-taikinio ligos pasireiškimas arba profilaktinio gydymo (PET) nuo CMV skyrimas, remiantis dokumentuota CMV viremija ir klinikine paciento būkle. Buvo panaudotas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas, kai tiriamiesiems asmenims pasireiškė kliniškai reikšminga CMV infekcija arba jie nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau laiko dėl viremijos (ir tai buvo vertinama, kad profilaktika buvo nesėkminga).

Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad letermoviro veiksmingumas buvo pranašesnis už placebo, kaip parodyta 4 lentelėje. Apskaičiuotas skirtumas tarp tiriamųjų grupių buvo -16,1 %, ir tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas (vienakryptė p reikšmė = 0,0005). Buvo nustatytas nuosekliai pranašesnis letermoviro poveikis visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal tiriamųjų asmenų ypatybes (amžių, lytį, rasę) bei vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizikos veiksnius.

#### **4 lentelė. P040 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po KKLТ, kuriems yra vėlyvosios CMV infekcijos ir šio viruso sukeltos ligos pasireiškimo rizika (OF vertinimo būdas, IDA populiacija)**

<b>Rodmuo</b>	<b>Letermoviras (~200 dienų letermoviro vartojimas) (N = 144) n (%)</b>	<b>Placebas (~100 dienų letermoviro vartojimas) (N = 74) n (%)</b>
<b>Nesėkmės priežastys*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Kliniškai reikšminga CMV infekcija iki 28-osios savaitės <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
CMV viremija, kai reikėjo skirti PET nuo CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV sukelta organo-taikinio liga	1 (0,7)	2 (2,7)
Nutrauktas dalyvavimas dėl CMV viremijos iki 28-osios savaitės	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (letermoviras [~200 dienų letermoviro vartojimas]-Placebas [~100 dienų letermoviro vartojimas])<sup>‡</sup></b>		
Skirtumas (95 % PI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p reikšmė	0,0005	
* Nesėkmės kategorijos yra nesuderinamos ir nurodytos remiantis kategorijų hierarchija išvardytu eiliškumu.		
<sup>†</sup> Kliniškai reikšminga CMV infekcija buvo apibrėžiama kaip CMV sukeltos organo-taikinio ligos		

(patvirtintos ar galimos) pasireiškimas arba profilaktinio gydymo (PET) nuo CMV skyrimas, remiantis dokumentuota CMV viremija ir klinicine paciento būkle.

‡ 95 % PI intervalai ir p reikšmė procentinių atsakų skirtumams tarp tiriamųjų grupių buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą *Mantel-Haenszel* metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (haploidentiškas donoras: Taip arba Ne) imties dydžio harmoninius vidurkius. Nustatant statistinį patikimumą, buvo naudojama vienakryptė p reikšmė  $\leq 0,0249$ .

Trūkstamų duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas. Naudojant OF vertinimo būdą, profilaktikos nesėkmė buvo apibrėžiama kaip visi tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga CMV infekcija arba kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą klinikiniam tyrimo dėl CMV viremijos nuo 14-osios savaitės (~100-osios dienos) iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po KKLТ.

N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių.

n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis).

*P002 tyrimas: suaugę CMV-seroneigiami recipientai, kuriems atliekama inksto transplantacija iš CMV-seropozityvaus donoro [D+/R-]*

Siekiant įvertinti profilaktikos letermoviro, kaip priemonės išvengti CMV sukeltos ligos recipientams po inksto transplantacijos, veiksmingumą buvo atliktas daugiacentris, dvigubai koduotas, veikliuoju palyginamuoju preparatu kontroliuojamas, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės klinikinis tyrimas (P002) su suaugusiais recipientais, kuriems atliekama inksto transplantacija ir kuriems yra didelė rizika [D+/R-]. Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba letermoviro, arba valgancikloviro. Letermoviro buvo skiriama kartu su acikloviru. Valgancikloviro buvo skiriama kartu su aciklovirą imituojančiu placebo.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimą indukcijos metu ar jos nevartojimą. Letermoviro arba valgancikloviro buvo pradama skirti tarp 0-inės dienos ir 7-osios dienos po inksto transplantacijos, o jų skyrimas tęsiamas iki 28-osios savaitės (~200-osios dienos) po transplantacijos. Tiriamųjų asmenų būklė buvo stebima 52 savaites po transplantacijos.

Tarp 589 tiriamojo vaistinio preparato vartojusių asmenų 292 pacientams buvo skiriama letermoviro, o 297 pacientams buvo skiriama valgancikloviro. Pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 18 iki 82 metų); 72 % jų buvo vyriškosios lyties; 84 % buvo baltaodžiai; 2 % buvo azijiečiai; 9 % buvo juodaodžiai; 17 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių; o 60 % pacientų atlikta inksto transplantacija iš mirusio donoro. Dažniausios pagrindinės priežastys, dėl kurių buvo atliekama transplantacija, buvo šios: įgimta cistinė inksto liga (17 %), hipertenzija (16 %) ir diabetas ar diabetinė nefropatija (14 %).

*Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis*

P002 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo CMV ligos (CMV sukeltos organotakinio ligos arba CMV sindromo, patvirtintų nepriklausomo vertinimo komiteto) pasireiškimo dažnis iki 52-osios savaitės po transplantacijos. Buvo panaudotas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. *Observed Failure, OF*) vertinimo būdas, kai profilaktikos nesėkmė nebuvo laikomi atvejai, kai tiriamieji asmenys anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrimo dėl bet kurios priežasties arba tam tikru vertinimo laikotarpiu trūko jų duomenų.

Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatytas ne prastesnis letermoviro poveikis, lyginant su valgancikloviro poveikiu, kaip parodyta 5 lentelėje.

**5 lentelė. P002 tyrimas: veiksmingumo rezultatai recipientams po inksto transplantacijos (OF vertinimo būdas, IDA populiacija)**

Rodmuo	Letermoviras (N = 289) n (%)	Valgancikloviras (N = 297) n (%)
CMV sukeliama liga* iki 52-osios savaitės	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratifikuojant koreguotas tiriamųjų grupių skirtumas (Letermoviras-Valgancikloviras) <sup>†</sup> Skirtumas (95 % PI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	
<p>* CMV sukeliamos ligos atvejai patvirtinti nepriklausomo vertinimo komiteto.  <sup>†</sup> 95 % PI intervalai procentinių atsakų skirtumams tarp tiriamųjų grupių buvo apskaičiuoti naudojant stratifikacijos būdu koreguotą <i>Mantel-Haenszel</i> metodą, kai skirtumas buvo vertinamas pagal tiriamosios grupės kiekvieno stratifikuoto pogrupio (stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimas indukcijos metu ar jos neavartojimas) imties dydžio harmoninius vidurkius.  <sup>‡</sup> Remiantis ne prastesnio poveikio riba, kuri yra 10 %, letermoviro poveikis yra ne prastesnis nei valgancikloviro poveikis.  Trūkstumų duomenų vertinimo būdas: pasirinktas „stebėtosios nesėkmės“ (angl. <i>Observed Failure, OF</i>) vertinimo būdas. Naudojant OF vertinimo būdą, profilaktikos nesėkmė nebuvo laikomi atvejai, kai tiriamieji asmenys anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime dėl bet kurios priežasties.  Pastaba: į letermoviro vartojusiųjų grupę atsitiktine tvarka priskirtiems asmenims <i>herpes simplex</i> viruso (HSV) ir <i>varicella zoster</i> viruso (VZV) sukeltųjų infekcijų profilaktikai buvo skiriama acikloviro. Į valgancikloviro vartojusiųjų grupę atsitiktine tvarka priskirtiems asmenims buvo skiriama aciklovirą imituojančio placebo.  N – tiriamųjų asmenų skaičius kiekvienoje iš tiriamųjų grupių.  n (%) – kiekvienos subkategorijos tiriamųjų asmenų skaičius (procentinė dalis).</p>		

Nustatytas panašus letermoviro veiksmingumas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę, regioną bei stipriai citoliziškai veikiančios antilimfocitinės imunoterapijos vartojimą indukcijos metu ar jos neavartojimą.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti PREVYMIS tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis citomegaloviruso sukeltos infekcijos profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Letermoviro farmakokinetinės savybės sveikiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatytos po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo ir vaistinio preparato suleidus į veną. Skiriant tiek geriamojo, tiek leidžiamo į veną vaistinio preparato, letermoviro ekspozicija didėjo labiau nei būtų proporcinga dozei. Tai paaiškinantis mechanizmas, tikėtina, yra OATP1B1/3 įsotinimas ar autoinhibicija. Letermoviro farmakokinetinės savybės taip pat buvo nustatytos po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo ir vaistinio preparato suleidus į veną recipientams po KKLТ (žr. 6 lentelę) bei po geriamojo vaistinio preparato pavartojimo recipientams po inksto transplantacijos (žr. 7 lentelę).

### *Sveiki tiriamieji asmenys*

Paskyrus 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą, pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis AUC ir C<sub>max</sub> reikšmių geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 71 500 ng•val./ml ir 13 000 ng/ml.

Letermoviras pasiekė pusiausvyrinę apykaitą po 9-10 dienų, o jo akumuliacijos santykis buvo 1,2 AUC reikšmei ir 1,0 C<sub>max</sub> reikšmei.

#### *Recipientai po KKL*

Letermoviro AUC reikšmė buvo apskaičiuota remiantis III fazės P001 tyrimo populiacijos farmakokinetikos duomenų analize (žr. 6 lentelę). Skirtingų gydymo schemų ekspozicijos skirtumai nėra kliniškai reikšmingi; veiksmingumas buvo panašus visose P001 tyrimo metu nustatytų ekspozicijų ribose.

#### **6 lentelė. Letermoviro AUC (ng•val./ml) reikšmės recipientams po KKL**

<b>Gydymo schema</b>	<b>Mediana (90 % Prognostinis intervalas)*</b>
480 mg per burną, be ciklosporino	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg į veną, be ciklosporino	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg per burną, su ciklosporinu	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg į veną, su ciklosporinu	70 300 (46 200; 106 000)

\* Populiacijos *post-hoc* prognostiniai duomenys, remiantis III fazės tyrimo populiacijos FK duomenų analize.

#### *Recipientai po inksto transplantacijos*

Letermoviro AUC reikšmė buvo apskaičiuota remiantis III fazės P002 tyrimo populiacijos farmakokinetikos duomenų analize (žr. 7 lentelę). Veiksmingumas buvo panašus visose P002 tyrimo metu nustatytų ekspozicijų ribose.

#### **7 lentelė. Letermoviro AUC (ng•val./ml) reikšmės recipientams po inksto transplantacijos**

<b>Gydymo schema</b>	<b>Mediana (90 % Prognostinis intervalas)*</b>
480 mg per burną, be ciklosporino	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg per burną, su ciklosporinu	57 700 (26 900; 135 000)

\* Prognostinių intervalų reikšmių medianos ir 90 % intervalai apskaičiuoti remiantis III fazės populiacijos FK duomenų modelio imitavimu su skirtingų asmenų duomenų kintamumu.  
Pastaba: letermoviro FK savybės recipientams po inksto transplantacijos netirtos po vaistinio preparato suleidimo į veną; tačiau numatomas AUC po vaistinio preparato suleidimo į veną yra panašus į modeliuojant prognozuojamą AUC, nustatytą po vaistinio preparato suleidimo į veną recipientams po KKL (žr. 6 lentelę).

#### Absorbcija

Letermoviras buvo greitai absorbuojamas, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo (T<sub>max</sub>) mediana buvo nuo 1,5 iki 3,0 valandų, o vėliau koncentracija mažėjo dvifazės kreivės būdu. Recipientams po KKL apskaičiuotas letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 35 %, skiriant 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą be ciklosporino. Nustatyta, kad biologinio prieinamumo kintamumas skirtingiems asmenims yra maždaug 37 %. Recipientams po inksto transplantacijos apskaičiuotas letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 60 %, skiriant 480 mg geriamojo letermoviro dozę kartą per parą be ciklosporino.

#### *Ciklosporino įtaka*

Recipientams po KKL kartu skiriant ciklosporino, dėl OATP1B slopinimo padidėjo letermoviro koncentracija plazmoje. Apskaičiuota, kad letermoviro biologinis prieinamumas yra maždaug 85 %, pacientams skiriant 240 mg geriamojo vaistinio preparato dozę kartą per parą kartu su ciklosporinu.

Jeigu letermoviro skiriama kartu su ciklosporinu, rekomenduojama letermoviro dozė yra 240 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

#### Maisto įtaka

Sveikiems savanoriams asmenims per burną suvartojus vienkartinę 480 mg letermoviro dozę kartu su įprastu riebiu ir labai kaloringu maistu nebuvo nustatyta jokios įtakos bendrajai ekspozicijai (AUC rodikliui) bei maždaug 30 % padidėjo didžiausios letermoviro koncentracijos ( $C_{max}$ ) reikšmės. Letermoviro per burną galima skirti valgio metu arba nevalgius, kaip tai buvo daroma klinikinių tyrimų metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad recipientams po KKLТ vaistinio preparato leidžiant į veną ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinis pasiskirstymo tūris yra 45,5 litro.

Letermoviras *in vitro* ekstensyviai (98,2 %) jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, nepriklausomai nuo tirtų koncentracijų ribų (3-100 mg/l). Skiriant mažesnes koncentracijas stebėtas tam tikras įsisotinimas. Letermoviro pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,56, ir tai nepriklauso nuo koncentracijų ribų (nuo 0,1 mg/l iki 10 mg/l), kurios buvo tirtos *in vitro*.

Ikiklinikinių pasiskirstymo tyrimų metu nustatyta, kad letermoviras pasiskirsto organuose ir audiniuose, didžiausios jo koncentracijos nustatytos virškinimo trakte, tulžies latake ir kepenyse, o nedidelės koncentracijos nustatytos galvos smegenyse.

#### Biotransformacija

Didžioji dalis plazmoje aptinkamų su letermoviru susijusių medžiagų yra nepakitusio vaistinio preparato pavidalu (96,6 %). Plazmoje neaptikta jokių svarbių metabolitų. Letermoviras iš dalies eliminuojamas vykstant gliukuronidavimui dalyvaujant UGT1A1/1A3.

#### Eliminacija

Vidutinis tariamas letermoviro galutinės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 12 valandų, skiriant 480 mg letermoviro dozes į veną sveikiems savanoriams asmenims. Svarbiausi letermoviro eliminacijos būdai yra ekskrecija su tulžimi bei tiesioginis jungimasis su gliukurono rūgštimi. Šiuose procesuose dalyvauja vaistinio preparato įsisavinimo kepenyse nešikliai OATP1B1 ir 3, o vėliau junginasi su gliukurono rūgštimi katalizuojama UGT1A1/3.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad recipientams po KKLТ į veną leidžiant 480 mg vaistinio preparato dozę pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis tariamas letermoviro klirensas yra 4,84 l/val. Apskaičiuota, kad klirenso kintamumas skirtingiems asmenims yra 24,6 %.

#### Ekskrecija

Per burną paskyrus radioaktyviuoju izotopu pažymėto letermoviro, 93,3 % radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose. Didžioji letermoviro dalis buvo pašalinama su tulžimi nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, ir tik nedidelis kiekis (6 % suvartotos dozės) su išmatomis buvo pašalinamas kaip acil-gliukuronido metabolitas. Acil-gliukuronidas išmatose yra nestabilus. Letermoviro ekskrecija su šlapimu yra nereikšminga (< 2 % suvartotos dozės).

#### Farmakokinetikos savybės ypatingoms populiacijoms

##### Sutrikusi kepenų funkcija

Neprišijungusio letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 81 % ir 4 kartus didesnis asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų) arba sunkus

(C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų) kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims. Letermoviro ekspozicijos pokytis asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, yra kliniškai nereikšmingas.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tikėtinas ryškus neprisijungusio letermoviro ekspozicijos padidėjimas (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

##### *Klinikinis tyrimas su pacientais, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas*

Neprisijungusio letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 115 % ir 81 % didesnis asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, vidutinio sunkumo (aGFG 31,0-56,8 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) arba sunkus (aGFG 11,9-28,1 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims. Letermoviro ekspozicijos pokyčiai dėl vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi. Asmenys, kuriems yra GSIL, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus.

##### *Recipientai po inksto transplantacijos (P002 tyrimas)*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, letermoviro AUC rodiklis buvo maždaug 12 %, 27 % ir 35 % didesnis tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo nustatytas, atitinkamai, lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] nuo  $\geq 60$  ml/min. iki 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.) arba sunkus (KrKl nuo  $\geq 15$  ml/min. iki  $< 30$  ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su šiuo rodikliu, nustatyti asmenims, kurių KrKl yra  $\geq 90$  ml/min. Šie skirtumai nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi.

#### *Kūno svoris*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos sveikiems tiriamiesiems asmenims duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 18,7 % mažesnis asmenims, sveriantiems 80-100 kg, lyginant su 67 kg sveriančiais asmenimis. Remiantis populiacijos farmakokinetikos recipientams po inksto transplantacijos (P002 tyrimo) duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 26 % mažesnis asmenims, sveriantiems daugiau kaip 80 kg, lyginant su asmenimis, sveriantiems 80 kg ar mažiau. Šie skirtumai nėra vertinami kaip kliniškai reikšmingi.

#### *Rasė*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos sveikiems tiriamiesiems asmenims duomenų analize nustatyta, kad letermoviro AUC rodiklis yra 33,2 % didesnis azijiečiams, lyginant su baltaodžiais. Šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas.

#### *Lytis*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad nėra jokių letermoviro farmakokinetikos savybių skirtumų tarp moteriškos ir vyriškos lyties asmenų.

#### *Senyvi asmenys*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, kad amžius neįtakoja letermoviro farmakokinetikos. Atsižvelgiant į amžių dozės koreguoti nereikia.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Bendras toksinis poveikis

Negrižtamas toksinis poveikis sėklidėms buvo nustatytas tik žiurkėms, kai sisteminė ekspozicija (AUC) buvo  $\geq 3$  kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms, susidaranti vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD). Minėtas toksinis poveikis pasireiškė kaip sėklinio latako degeneracija ir oligospermija, ląstelių liekanos antsėklidyje bei sumažėjęs sėklidžių ir antsėklidžių svoris. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio žiurkių patinų sėklidėms, kai ekspozicijos gyvūnams (AUC) buvo panašios į ekspoziciją žmonėms, susidarantią vartojant ŽRD. Toksinio poveikio sėklidėms nebuvo nustatyta tyrimų su pelėmis ir beždžionėmis metu, kai buvo skiriamos didžiausios tirtos dozės ir kai susidarė,

atitinkamai, iki 4 kartų bei iki 2 kartų didesnė ekspozicijos, lyginant su ekspozicija žmonėms vartojant ŽRD. Klinikinė tokio poveikio reikšmė žmonėms nežinoma.

Žinoma, kad hidroksipropilbetadeksas gali sukelti inkstų vakuolizaciją žiurkėms, kai į veną skiriamos didesnės kaip 50 mg/kg per parą jo dozės. Buvo nustatyta vakuolizacijos atvejų žiurkių inkstuose, kai buvo skiriama letermoviro farmacinė forma į veną su ciklodekstrino pagalbinės medžiagos hidroksipropilbetadekso 1 500 mg/kg per parą doze.

#### Kancerogeninis poveikis

6 mėnesių trukmės per burną skirto vaistinio preparato kancerogeninio poveikio tyrimo su RasH2 transgeninėmis (Tg.RasH2) pelėmis duomenys nerodo žmonėms reikšmingo tumorigeninio poveikio, kai vertintos didžiausios tirtos dozės, kurios pelių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 150 mg/kg per parą ir 300 mg/kg per parą.

#### Mutageninis poveikis

Genotoksinio letermoviro poveikio nebuvo stebėta, atlikus *in vitro* ar *in vivo* testų rinkinį, įskaitant mikrobų mutagenės testą, chromosomų aberacijų testą kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių linijoje ir *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą.

#### Poveikis reprodukcijai

##### *Vaisingumas*

Poveikio vislumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyta, kad letermovirus neveikia patelių vislumo. Žiurkių patinams buvo nustatyta sumažėjusi spermatozoidų koncentracija, sumažėjęs spermatozoidų judrumas ir sumažėjęs vislumas, kai sisteminė ekspozicija buvo  $\geq 3$  kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD (žr. poskyrį „Bendras toksinis poveikis“).

Letermoviro paskyrus beždžionėms, nebuvo nustatyta toksinio poveikio sėklidėms duomenų, remiantis histopatologiniu įvertinimu, sėklidžių dydžio matavimu, hormonų (folikulus stimuliuojančiojo hormono, inhibino B ir testosterono) aktyvumo kraujyje analize bei spermos (spermatozoidų skaičiaus, judrumo ir morfologijos) ištyrimu, kai sisteminė ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD.

#### Poveikis vystymuisi

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad toksinis poveikis patelėms (įskaitant sumažėjusį kūno svorio prieaugį) pasireiškė skiriant 250 mg/kg per parą dozes (kai ekspozicija buvo maždaug 11 kartų didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD); palikuoniams buvo nustatytas sumažėjęs vaisių kūno svoris su vėluojančia osifikacija, pastebėta, kad vaisiai buvo kiek edemiški, ir nustatytas padidėjęs sutrumpėjusių virkštelių atvejų dažnis, taip pat slankstelių, šonkaulių bei dubens pokyčių ir apsigimimų dažnis. Skiriant 50 mg/kg per parą vaistinio preparato dozes (kai ekspozicija maždaug 2,5 karto didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD), toksinio poveikio patelėms ar poveikio vaisių vystymuisi nebuvo nustatyta.

Tyrimų su triušiais metu nustatyta, kad toksinis poveikis patelėms (įskaitant gaišimą ir abortus) pasireiškė skiriant 225 mg/kg per parą dozes (kai ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD); palikuoniams buvo nustatytas padidėjęs slankstelių bei šonkaulių apsigimimų ir pokyčių dažnis.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu geriamojo letermoviro buvo skiriama vaikingoms žiurkėms. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio vystymuisi, susidarant didžiausiai tirtai ekspozicijai (kai ji buvo 2 kartus didesnė nei AUC rodiklis, nustatytas žmonėms vartojant ŽRD).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Hidroksipropilbetadeksas (ciklodekstrinas)  
Natrio chloridas  
Natrio hidroksidas (E524)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

#### Nesuderinami vaistiniai preparatai

PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra fiziškai nesuderinamas su amjodarono hidrochloridu, amfotericinu B (liposominiu), aztreonamu, cefepimo hidrochloridu, ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemo hidrochloridu, filgrastimu, gentamicino sulfatu, levofloksacinu, linezolidu, lorazepamu, midazolamo hidrochloridu, mikofenolato mofetilio hidrochloridu, ondansetronu, palonosetronu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

#### Nesuderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui nesuderinamas su intraveninės infuzijos sistemų vamzdeliais, kurių sudėtyje yra plastiškumą didinančių medžiagų su dietilheksil-ftalatu (DEHP) ir poliuretano.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti kartu su kitais intraveniniais maišeliais ir infuzijos sistemų medžiagomis, išskyrus nurodytuosius 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidaryto flakono: 3 metai  
Atidarius flakoną: suvartoti nedelsiant

#### Praskiesto tirpalo laikymas

Nustatyta, kad cheminės ir fizikinės vaistinio preparato savybės išlieka stabilios laikant 48 valandas 25 °C temperatūroje ir laikant 48 valandas 2-8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo laiką bei sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2-8 °C temperatūroje, nebent jis praskiedžiamas laikantis kontroliuojamų ir patvirtintų aseptikos sąlygų.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo (30 ml tūrio) skaidraus stiklo flakonas su 20 mm fluoru padengtu chlorobutilo kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu; flakone yra 12 ml (žalios spalvos dangteliu) arba 24 ml (tamsiai mėlynos spalvos dangteliu) tirpalo.



Pakuotės dydis: 1 flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

PREVYMIS flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

### Paruošimas

Vaistinio preparato ruošimo ir skyrimo instrukcijos abiem dozėms yra vienodos.

PREVYMIS koncentratą infuziniam tirpalui prieš suleidžiant į veną būtina praskiesti.

Prieš skiedimą apžiūrėkite flakono turinį ir įsitikinkite, kad nepakitusi jo spalva ir jame nėra matomų dalelių. PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus bespalvis tirpalas, jame gali būti keletas su vaistiniu preparatu susijusių nedidelių permatomų ar baltų dalelių. Nenaudokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra priemaišų, kitokių nei nedidelės permatomos ar baltos dalelės.

PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui negalima leisti naudojant intraveninius maišelius ir infuzines sistemas, pagamintus iš medžiagų, kurių sudėtyje yra poliuretano arba plastiškumą didinančių medžiagų su dietilheksil-ftalatu (DEHP). Medžiagose, kuriose nėra ftalatų, taip pat nėra ir DEHP.

Nepurtykite PREVYMIS flakono.

PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui flakone (arba 12 ml tūrio (240 mg dozės), arba 24 ml tūrio (480 mg dozės)) esančią vieną vaistinio preparato dozę išvirkškite į 250 ml tūrio užpildytą intraveninį maišelį, kuriame yra arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, arba 5 % dekstrozės tirpalo, ir praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami maišelį. Negalima purtyti.

Praskiestas PREVYMIS tirpalas yra skaidrus, jis gali būti bespalvis ar gelsvas. Tirpalo spalvos variantai šiose ribose nedaro įtakos vaistinio preparato kokybei. Praskiestą tirpalą prieš jį suleidžiant reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra matomų dalelių ir nepakitusi jo spalva. Jeigu praskiestas tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra priemaišų, kitokių nei nedidelės permatomos ar baltos dalelės, jį reikia išmesti. Jeigu flakono turinys sušvirkščiamas į 250 ml tūrio intraveninių tirpalų skiedimo maišelį, galutinės letermoviro koncentracijos bus 0,9 mg/ml (240 mg dozei) ir 1,8 mg/ml (480 mg dozei).

### Skyrimas

Žr. 4.2 skyrių.

Praskiestą PREVYMIS tirpalą būtina suleisti naudojant sterilų infuzinės sistemos viduje esantį 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.

### Suderinami intraveniniai tirpalai ir kiti vaistiniai preparatai

PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra suderinamas su 0,9 % natrio chlorido ir 5 % dekstrozės tirpalais.

PREVYMIS negalima skirti per tą pačią infuzinę sistemą (ar kateterį) kartu su kitais vaistiniais preparatais ir skiediklių deriniais, išskyrus nurodytuosius toliau.

**Suderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kai PREVYMIS ir vaistiniai preparatai\* paruošiami 0,9 % natrio chlorido tirpale**

- Ampicilino natrio druska
- Ampicilino natrio druska /Sulbaktamo natrio druska
- Anti-timocito globulinas
- Kaspofunginas
- Daptomicinas
- Fentanilio citratas
- Flukonazolas
- Žmogaus insulinas
- Magnio sulfatas
- Metotreksatas
- Mikafunginas

\*Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte skyrimo kartu suderinamumu.

**Suderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kai PREVYMIS ir vaistiniai preparatai\* paruošiami 5 % dekstrozės tirpale**

- Amfotericinas B (lipidų kompleksas)<sup>†</sup>
- Anidulafunginas
- Cefazolino natrio druska
- Ceftarolinas
- Ceftriaksono natrio druska
- Doripenemas
- Famotidinas
- Folio rūgštis
- Gancikloviro natrio druska
- Hidrokortizono natrio sukcinatas
- Morfino sulfatas
- Norepinefrino bitartratas
- Pantoprazolo natrio druska
- Kalio chloridas
- Kalio fosfatas
- Takrolimuzas
- Telavancinas
- Tigeciklinas

\*Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte skyrimo kartu suderinamumu.

<sup>†</sup> Amfotericinas B (lipidų kompleksas) yra suderinamas su PREVYMIS. Tačiau Amfotericinas B (liposominis) yra nesuderinamas (žr. 6.2 skyrių).

Suderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

PREVYMIS yra suderinamas su toliau išvardytais intraveniniais maišeliais ir infuzijos sistemų medžiagomis. Visų kitų intraveninių maišelių ar infuzijos sistemų medžiagų, kurie nėra nurodyti toliau, naudoti negalima.

*Intraveninių maišelių medžiagos*

Polivinilchloridas (PVC), etileno vinilacetatas (EVA) ir poliolefinas (polipropilenas ir polietilenas)

*Infuzijos sistemų medžiagos*

PVC, polietilenas (PE), polibutadienas (PBD), silikono guma (SR), stireno–butadieno kopolimeras (SBC), stireno–butadieno–stireno kopolimeras (SBS), polistirenas (PS)

*Plastiškumą didinančios medžiagos*

Tris (2-etilheksil) trimelitas (TOTM), butilbenzilftalatas (BBP)

*Kateteriai*

Radioaktyviuose spinduliuose matomas poliuretanai

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1245/003

EU/1/17/1245/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. sausio 08 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugpjūčio 24 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### • Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant optimizuoti gamybos proceso sterilumo užtikrinimo lygį, registruotojas turi įgyvendinti su CHMP komitetu suderintas galutinio sterilizavimo proceso sukūrimo, validavimo ir įdiegimo priemones, kurios nurodytos Poregistracinių pokyčių valdymo protokole (angl. <i>Post Approval Change Management Protocol</i> –	2025 m. kovo 31 d. (PACMP 3-asis

*PACMP*).

veiksmas)

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Išorinė 240 mg plėvele dengtų tablečių dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREVYMIS 240 mg plėvele dengtos tabletės  
letermoviras

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg letermoviro.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
28x1 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną  
Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant trupučiu vandens.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/17/1245/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PREVYMIS 240 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**240 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREVYMIS 240 mg tabletės  
letermoviras  
*letermovirus*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Išorinė 480 mg plėvele dengtų tablečių dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREVYMIS 480 mg plėvele dengtos tabletės  
letermoviras

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 480 mg letermoviro.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
28x1 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną  
Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant trupučiu vandens.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/17/1245/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PREVYMIS 480 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**480 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREVYMIS 480 mg tabletės

letermoviras

*letermovirusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė 240 mg koncentrato infuziniam tirpalui dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREVYMIS 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
letermoviras

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 12 ml tirpalo flakone yra 240 mg letermoviro.  
Viename mililitre tirpalo yra 20 mg letermoviro.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio ir ciklodekstrino.  
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui  
1 flakonas

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Praskiedus leisti į veną, **būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su filtru.**  
Tik vienkartiniam vartojimui

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1245/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**240 mg koncentrato infuziniam tirpalui flakono etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PREVYMIS 240 mg sterilus koncentratas

letermoviras

*letermovirum*

i.v., būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su filtru.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

MSD

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė 480 mg koncentrato infuziniam tirpalui dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREVYMIS 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
letermoviras

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 24 ml tirpalo flakone yra 480 mg letermoviro.  
Viename mililitre tirpalo yra 20 mg letermoviro.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio ir ciklodekstrino.  
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui  
1 flakonas

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Praskiedus leisti į veną, **būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su filtru.**  
Tik vienkartiniam vartojimui

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1245/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**480 mg koncentrato infuziniam tirpalui flakono etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PREVYMIS 480 mg sterilus koncentratas  
letermoviras

*letermovirum*

i.v., būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su filtru.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

MSD

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### PREVYMIS 240 mg plėvele dengtos tabletės PREVYMIS 480 mg plėvele dengtos tabletės letermoviras (*letermovirus*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREVYMIS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREVYMIS
3. Kaip vartoti PREVYMIS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREVYMIS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra PREVYMIS ir kam jis vartojamas

PREVYMIS yra receptinis priešvirusinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos letermoviro.

PREVYMIS yra vaistas, skirtas suaugusiesiems, kuriems neseniai buvo atlikta kamieninių ląstelių (kaulų čiulpų) transplantacija arba inksto transplantacija. Šis vaistas padeda Jus apsaugoti, kad nesusirgtumėte CMV (citomegaloviruso) sukeliama infekcija.

CMV yra virusas. Daugumai žmonių CMV nesukelia jokios žalos. Tačiau tais atvejais, jeigu po atliktos kamieninių ląstelių transplantacijos arba inksto transplantacijos Jūsų imuninė sistema susilpnėja, Jums gali būti didelė rizika susirgti CMV infekcija.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant PREVYMIS

##### PREVYMIS vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija letermovirusui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:
  - pimozido – skiriamo *Tourette* sindromui gydyti,
  - skalsių alkaloidų (pavyzdžiui, ergotamino ir dihidroergotamino) – skiriamų migrenos sukeltam galvos skausmui gydyti;
- jeigu Jūs vartojate toliau nurodytą augalinį preparatą:
  - jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatą.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nevartokite PREVYMIS. Jeigu nesate dėl to tikri, prieš pradėdami vartoti PREVYMIS pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

### **Jeigu PREVYMIS Jums skiriamas kartu su ciklosporinu, nevartokite toliau nurodytų vaistų:**

- dabigatrano – skiriamo apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo,
- atorvastatino, simvastatino, rozuvastatino, pitavastatino – skiriamų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jeigu kartu vartojate vaisto padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (vaistų sąrašą žiūrėkite toliau skyriuje „Kiti vaistai ir PREVYMIS“), būtinai nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų nepaaiškinamas raumenų maudimas ar skausmas, ypatingai tuomet, jeigu prastai jaučiatės arba karščiuojate. Tokiu atveju gali reikėti keisti Jūsų vartojamą vaistą arba jo dozę. Išsamesnė informacija pateikiama kito Jūsų vartojamo vaisto Pakuotės lapelyje.

Gali reikėti atlikti papildomus kraujo tyrimus, kad būtų galima stebėti toliau išvardytų vaistų poveikį:

- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo;
- vorikonazolo.

### **Vaikams ir paaugliams**

PREVYMIS nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi šios amžiaus grupės pacientams PREVYMIS poveikis nebuvo tirtas.

### **Kiti vaistai ir PREVYMIS**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia todėl, kad PREVYMIS vartojimas gali įtakoti kitų vaistų poveikį, o kitų vaistų vartojimas gali įtakoti PREVYMIS poveikį. Gydytojas arba vaistininkas Jums pasakys, ar saugu vartoti PREVYMIS kartu su kitais vaistais.

Yra kai kurių vaistų, kuriuos **draudžiama vartoti** kartu su PREVYMIS (žr. sąrašą, pateiktą skyrelyje „PREVYMIS vartoti negalima:“).

Yra kai kurių papildomų vaistų, kuriuos **draudžiama vartoti** kartu su PREVYMIS ir ciklosporinu (žr. sąrašą, pateiktą skyrelyje „Jeigu PREVYMIS Jums skiriamas kartu su ciklosporinu, nevartokite toliau nurodytų vaistų:“).

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurių nors iš toliau išvardytų vaistų. Tai svarbu dėl to, kad gydytojui gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamus vaistus arba jų dozes:

- alfentanilio – skirto stipriam skausmui malšinti;
- fentanilio – skirto stipriam skausmui malšinti;
- chinidino – skirto sutrikusiam širdies ritmui gydyti;
- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo – skiriamų persodintų organų atmetimo profilaktikai;
- vorikonazolo – skiriamo grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti;
- statinų, pavyzdžiui, atorvastatino, fluvastatino, rozuvastatino, simvastatino, pravastatino, pitavastatino, – skiriamų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti;
- gliburido, repaglinido – skiriamų padidėjusiam cukraus kiekiui kraujyje mažinti;
- karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino – skiriamų priepuoliams ar traukuliams gydyti;
- dabigatrano, varfarino – skiriamų kraujui skystinti ar tuomet, kai susidaro kraujo krešuliai;
- midazolamo – vartojamo kaip raminamojo vaisto;
- amjodarono – skiriamo nereguliariam širdies susitraukimų dažniui koreguoti;
- geriamųjų kontraceptinių steroidų – skiriamų apsaugoti nuo nėštumo;
- omeprazolo, pantoprazolo – skiriamų skrandžio opaligei ir kitiems skrandžio sutrikimams gydyti;
- nafcilino – skirto bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti;
- rifabutino, rifampicino – skiriamų mikobakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti;
- tioridazino – skirto psichikos sutrikimams gydyti;
- bozentano – skirto padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti;
- efavirenzo, etravirino, nevirapino, lopinaviro, ritonaviro – skiriamų ŽIV infekcijai gydyti;
- modafinilio – skirto budrumo skatinimui.

Jūs galite paklausti gydytojo arba vaistininko, kad nurodytų sąrašą vaistų, kurie gali sąveikauti su PREVYMIS.

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. PREVYMIS nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Taip yra todėl, kad vaistas nebuvo tirtas nėščiosioms ir nėra žinoma, ar PREVYMIS pakenks Jūsų vaikui, jeigu vaisto vartosite nėštumo metu.

### **Žindymo laikotarpis**

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. PREVYMIS vartojimo metu žindyti kūdikio nerekomenduojama. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar PREVYMIS išsiskiria į motinos pieną ir patenka į Jūsų kūdikio organizmą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

PREVYMIS gali silpnai veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. toliau 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). PREVYMIS vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis (jie jautėsi labai pavargę) ar svaigimas (jie jautė galvos sukimąsi). Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių reiškinių, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol toks poveikis nesušalps.

### **PREVYMIS sudėtyje yra laktozės**

PREVYMIS sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **PREVYMIS sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti PREVYMIS**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kokią vaisto dozę vartoti?**

Rekomenduojama PREVYMIS dozė yra viena 480 mg stiprumo tabletė kartą per parą. Jeigu kartu vartojate ir ciklosporino, gydytojas sumažins PREVYMIS dozę iki vienos 240 mg stiprumo tablečių kartą per parą.

- PREVYMIS vartokite kasdien tuo pačiu metu.
- Vaistą galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

### **Kaip vartoti vaisto?**

- Nurykite visą tabletę užgerdami trupučiu vandens. Tabletes negalima dalyti, smulkinti arba kramtyti.

### **Ką daryti pavartojus per didelę PREVYMIS dozę?**

Jeigu pavartojote per didelę PREVYMIS dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti PREVYMIS**

Labai svarbu, kad nepamirštumėte ar nepraleistumėte PREVYMIS dozės vartojimo.

- Jeigu pamiršote suvartoti vaisto dozę, išgerkite ją iškart prisiminę. Tačiau jeigu jau beveik laikas kitos dozės vartojimui, pamirštąją dozę praleiskite. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Nevartokite dvigubos PREVYMIS dozės tuo pat metu, kad kompensuotumėte praleistąją dozę.
- Jeigu nesate tikri, kaip reikėtų elgtis, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



## **Nenustokite vartoti PREVYMIS**

Nenustokite vartoti PREVYMIS, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Neleiskite, kad PREVYMIS pasibaigtų. Tai padės užtikrinti, jog vaistas veiktų geriausiai apsaugant Jus nuo susirgimo CMV infekcija po atliktos kamieninių ląstelių transplantacijos ar inksto transplantacijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Dažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- viduriavimas;
- pykinimas;
- vėmimas.

**Nedažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija – jos požymiais gali būti švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, išbėrimas ar dilgėlinė, niežėjimas, patinimas;
- apetito netekimas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas);
- pilvo skausmas;
- pakitę laboratoriniai kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (t.y. padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas);
- raumenų spazmai;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomas padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- stipraus nuovargio pojūtis (nuovargis);
- plaštakų ar pėdų patinimas.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti PREVYMIS**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### PREVYMIS sudėtis

Veiklioji medžiaga yra letermoviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg letermoviro arba 480 mg letermoviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), povidonas (E1201), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b).

#### Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (tik 480 mg tabletėse) (E172), karnaubo vaškas (E903). Žr. 2 skyrių „PREVYMIS sudėtyje yra laktozės“ ir „PREVYMIS sudėtyje yra natrio“.

### PREVYMIS išvaizda ir kiekis pakuotėje

PREVYMIS 240 mg plėvele dengta tabletė („tabletė“) yra geltonos spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „591“, o kitoje pusėje – bendrovės logotipas. Tabletė yra 16,5 mm ilgio ir 8,5 mm pločio.

PREVYMIS 480 mg plėvele dengta tabletė („tabletė“) yra rausvos spalvos ovali abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „595“, o kitoje pusėje – bendrovės logotipas. Tabletė yra 21,2 mm ilgio ir 10,3 mm pločio.

28x1 tabletės supakuotos dėžutėje, kurioje yra poliamido/aliuminio/PVC – aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės (iš viso 28 tabletės).

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**PREVYMIS 240 mg koncentratas infuziniam tirpalui**

**PREVYMIS 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui**

letermoviras (*letermovirus*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREVYMIS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant PREVYMIS
3. Kaip skiriamas PREVYMIS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREVYMIS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra PREVYMIS ir kam jis vartojamas

PREVYMIS yra receptinis priešvirusinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos letermoviro.

PREVYMIS yra vaistas, skirtas suaugusiems, kuriems neseniai buvo atlikta kamieninių ląstelių (kaulų čiulpų) transplantacija arba inksto transplantacija. Šis vaistas padeda Jus apsaugoti, kad nesusergtumėte CMV (citomegaloviruso) sukeliama infekcija.

CMV yra virusas. Daugumai žmonių CMV nesukelia jokios žalos. Tačiau tais atvejais, jeigu po atliktos kamieninių ląstelių transplantacijos arba inksto transplantacijos Jūsų imuninė sistema susilpnėja, Jums gali būti didelė rizika susirgti CMV infekcija.

### 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant PREVYMIS

#### PREVYMIS Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija letermovirusui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:
  - pimozido – skiriamo *Tourette* sindromui gydyti,
  - skalsių alkaloidų (pavyzdžiui, ergotamino ir dihidroergotamino) – skiriamų migrenos sukeltam galvos skausmui gydyti;
- jeigu Jūs vartojate toliau nurodytą augalinį preparatą:
  - jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatą.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, PREVYMIS Jums skirti negalima. Jeigu nesate dėl to tikri, prieš Jums skiriant PREVYMIS pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

#### Jeigu PREVYMIS Jums skiriamas kartu su ciklosporinu, nevartokite toliau nurodytų vaistų:

- dabigatrano – skiriamo apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo,
- atorvastatino, simvastatino, rozuvastatino, pitavastatino – skiriamų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jeigu kartu vartojate vaisto padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (vaistų sąrašą žiūrėkite toliau skyriuje „Kiti vaistai ir PREVYMIS“), būtinai nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškų nepaaiškinamas raumenų maudimas ar skausmas, ypatingai tuomet, jeigu prastai jaučiatės arba karščiujate. Tokiu atveju gali reikėti keisti Jūsų vartojamą vaistą arba jo dozę. Išsamesnė informacija pateikiama kito Jūsų vartojamo vaisto Pakuotės lapelyje.

Gali reikėti atlikti papildomus kraujo tyrimus, kad būtų galima stebėti toliau išvardytų vaistų poveikį:

- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo;
- vorikonazolo.

### **Vaikams ir paaugliams**

PREVYMIS nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi šios amžiaus grupės pacientams PREVYMIS poveikis nebuvo tirtas.

### **Kiti vaistai ir PREVYMIS**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia todėl, kad PREVYMIS vartojimas gali įtakoti kitų vaistų poveikį, o kitų vaistų vartojimas gali įtakoti PREVYMIS poveikį. Gydytojas arba vaistininkas Jums pasakys, ar saugu vartoti PREVYMIS kartu su kitais vaistais.

Yra kai kurių vaistų, kuriuos **draudžiama vartoti** kartu su PREVYMIS (žr. sąrašą, pateiktą skyrelyje „PREVYMIS vartoti negalima:“).

Yra kai kurių papildomų vaistų, kuriuos **draudžiama vartoti** kartu su PREVYMIS ir ciklosporinu (žr. sąrašą, pateiktą skyrelyje „Jeigu PREVYMIS Jums skiriamas kartu su ciklosporinu, nevartokite toliau nurodytų vaistų:“).

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurių nors iš toliau išvardytų vaistų. Tai svarbu dėl to, kad gydytojui gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamus vaistus arba jų dozes:

- alfentanilio – skirto stipriam skausmui malšinti;
- fentanilio – skirto stipriam skausmui malšinti;
- chinidino – skirto sutrikusiam širdies ritmui gydyti;
- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo – skiriamų persodintų organų atmetimo profilaktikai;
- vorikonazolo – skiriamo grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti;
- statinų, pavyzdžiui, atorvastatino, fluvastatino, rozuvastatino, simvastatino, pravastatino, pitavastatino, – skiriamų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti;
- gliburido, repaglinido – skiriamų padidėjusiam cukraus kiekiui kraujyje mažinti;
- karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino – skiriamų priepuoliams ar traukuliams gydyti;
- dabigatrano, varfarino – skiriamų kraujui skystinti ar tuomet, kai susidaro kraujo krešulių;
- midazolamo – vartojamo kaip raminamojo vaisto;
- amjodarono – skiriamo nereguliariam širdies susitraukimų dažniui koreguoti;
- geriamųjų kontraceptinių steroidų – skiriamų apsisaugoti nuo nėštumo;
- omeprazolo, pantoprazolo – skiriamų skrandžio opaligei ir kitiems skrandžio sutrikimams gydyti;
- nafcilino – skirto bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti;
- rifabutino, rifampicino – skiriamų mikobakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti;
- tioridazino – skirto psichikos sutrikimams gydyti;
- bozentano – skirto padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti;
- efavirenzo, etravirino, nevirapino, lopinaviro, ritonaviro – skiriamų ŽIV infekcijai gydyti;
- modafinilio – skirto budrumo skatinimui.

Jūs galite paklausti gydytojo arba vaistininko, kad nurodytų sąrašą vaistų, kurie gali sąveikauti su PREVYMIS.

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. PREVYMIS nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Taip yra todėl, kad vaistas nebuvo tirtas nėščiosioms ir nėra žinoma, ar PREVYMIS pakenks Jūsų vaikui, jeigu vaisto vartosite nėštumo metu.

### **Žindymo laikotarpis**

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. PREVYMIS vartojimo metu žindyti kūdikio nerekomenduojama. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar PREVYMIS išsiskiria į motinos pieną ir patenka į Jūsų kūdikio organizmą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

PREVYMIS gali silpnai veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. toliau 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). PREVYMIS vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis (jie jautėsi labai pavargę) ar svaigimas (jie jautė galvos sukimąsi). Jeigu Jums pasireiškėtų kuris nors iš šių reiškinių, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol toks poveikis nesusilpnės.

### **PREVYMIS sudėtyje yra natrio**

PREVYMIS sudėtyje yra natrio. Jeigu kontroliuojate natrio kiekį maiste, pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant šį vaistą.

Kiekviename 240 mg flakone yra 23 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekviename 480 mg flakone yra 46 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,30 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

### **PREVYMIS sudėtyje yra ciklodekstrino**

Kiekvienoje šio vaisto 240 mg dozėje (12 ml tirpalo flakone) yra 1 800 mg ciklodekstrino.

Kiekvienoje šio vaisto 480 mg dozėje (24 ml tirpalo flakone) yra 3 600 mg ciklodekstrino.

Jeigu sergate inkstų liga, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

## **3. Kaip skiriamas PREVYMIS**

Rekomenduojama PREVYMIS dozė yra 480 mg kartą per parą. Jeigu kartu vartojate ir ciklosporino, gydytojas sumažins PREVYMIS dozę iki 240 mg kartą per parą.

PREVYMIS Jums bus paskirtas lašinės infuzijos į veną būdu, infuzija truks apie 1 valandą.

PREVYMIS Jums bus skiriamas kartą per parą.

### **Ką daryti, jeigu Jums buvo paskirta per didelė PREVYMIS dozė?**

Jeigu manote, kad Jums buvo paskirta per didelė PREVYMIS dozė, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

### **Pamiršus atvykti vizitui, kurio metu skiriama PREVYMIS**

Labai svarbu, kad nepamirštumėte ar nepraleistumėte PREVYMIS dozės vartojimo.

- Jeigu pamiršote atvykti vizitui, kurio metu skiriama PREVYMIS, nedelsdami susisieki su gydytoju ir susitarkite dėl kito vizito.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Dažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- viduriavimas;
- pykinimas;
- vėmimas.

**Nedažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija – jos požymiais gali būti švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, bėrimas ar dilgėlinė, niežėjimas, patinimas;
- apetito netekimas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas);
- pilvo skausmas;
- pakitę laboratoriniai kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (t.y. padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas);
- raumenų spazmai;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomas padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- stipraus nuovargio pojūtis (nuovargis);
- plaštakų ar pėdų patinimas.

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti PREVYMIS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nustatyta, kad cheminės ir fizikinės vaisto savybės išlieka stabilios laikant 48 valandas 25 °C temperatūroje ir laikant 48 valandas 2-8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo laiką bei sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai vaisto negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2-8 °C temperatūroje, nebent jis praskiedžiamas laikantis kontroliuojamų ir patvirtintų aseptikos sąlygų.

Nesuvartotą infuzinio tirpalo dalį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.



## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### PREVYMIS sudėtis

Veiklioji medžiaga yra letermoviras. Kiekviename flakone yra 240 mg letermoviro arba 480 mg letermoviro. Viename koncentrato mililitre yra 20 mg letermoviro.

Pagalbinės medžiagos yra: hidroksipropilbetadeksas (ciklodekstrinas), natrio chloridas, natrio hidroksidas (E524), injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „PREVYMIS sudėtyje yra natrio“ ir „PREVYMIS sudėtyje yra ciklodekstrino“.

### PREVYMIS išvaizda ir kiekis pakuotėje

PREVYMIS 240 mg ir 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus bespalvis skystis, jame gali būti keletas su vaistu susijusių nedidelių permatomų ar baltų dalelių. 240 mg ir 480 mg koncentratas infuziniam tirpalui yra tiekiamas skaidriuose stikliniuose flakonuose. Kiekvienas flakonas supakuotas kartono dėžutėje.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

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

### Norge

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

## PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui skyrimo instrukcijos

PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalo dalį išmeskite.

### Vaistinio preparato vartojimas naudojant infuzinės sistemos viduje esantį sterilų 0,2 arba 0,22 mikronų PES filtrą

PREVYMIS koncentrate infuziniam tirpalui gali būti keletas su preparatu susijusių nedidelių permatomų ar baltų dalelių. Praskiestą PREVYMIS tirpalą būtina suleisti naudojant sterilų infuzinės sistemos viduje esantį 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų PES filtrą, nepriklausomai nuo to ar šios su preparatu susijusios dalelės yra matomos flakone arba praskiestame tirpale.

### Paruošimas

PREVYMIS koncentratą infuziniam tirpalui prieš suleidžiant į veną (i.v.) būtina praskiesti. Vaistinio preparato ruošimo ir skyrimo instrukcijos abiem dozėms yra vienodos.

- Prieš skiedimą apžiūrėkite flakono turinį ir įsitikinkite, kad nepakitusi jo spalva ir jame nėra matomų dalelių. PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus bespalvis tirpalas, jame gali būti keletas su vaistiniu preparatu susijusių nedidelių permatomų ar baltų dalelių.
- Nenaudokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra priemaišų, kitokių nei nedidelės permatomos ar baltos dalelės.
- PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui negalima leisti naudojant intraveninius maišelius ir infuzines sistemas, pagamintus iš medžiagų, kurių sudėtyje yra poliuretano arba plastiškumą didinančių medžiagų su dietilheksil-ftalatu (DEHP). Medžiagose, kuriose nėra ftalatų, taip pat nėra ir DEHP.
- Nepurtykite PREVYMIS flakono.
- PREVYMIS koncentrato infuziniam tirpalui flakone (arba 12 ml tūrio (240 mg dozės), arba 24 ml tūrio (480 mg dozės)) esančią vieną vaistinio preparato dozę išvirkškite į 250 ml tūrio užpildytą intraveninį maišelį, kuriame yra arba 0,9 % natrio chlorido, arba 5 % dekstrozės tirpalo, ir praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami maišelį. Negalima purtyti.
- Praskiestas PREVYMIS tirpalas yra skaidrus, jis gali būti bespalvis ar gelsvas. Tirpalo spalvos variantai šiose ribose nedaro įtakos vaistinio preparato kokybei. Praskiestą tirpalą prieš jį suleidžiant reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra matomų dalelių ir nepakitusi jo spalva. Jeigu praskiestas tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra priemaišų, kitokių nei nedidelės permatomos ar baltos dalelės, jį reikia išmesti. Jeigu flakono turinys sušvirkščiamas į 250 ml tūrio intraveninių tirpalų skiedimo maišelį, galutinės letermoviro koncentracijos bus 0,9 mg/ml (240 mg dozei) ir 1,8 mg/ml (480 mg dozei).

### Skyrimas

- Praskiestą PREVYMIS tirpalą būtina suleisti naudojant sterilų infuzinės sistemos viduje esantį 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų PES filtrą.
- Praskiesto tirpalo negalima leisti per kitokį filtrą nei sterilus infuzinės sistemos viduje esantis 0,2 mikronų arba 0,22 mikronų PES filtrą.
- Vaistinį preparatą suleiskite tik intraveninės infuzijos būdu. Jo negalima leisti tiesiai į veną ar boliusu.
- Praskiedus PREVYMIS reikia suleisti intraveninės infuzijos būdu per periferinės ar centrinės venos kateterį iš viso per maždaug 60 minučių trukmės laikotarpį. Reikia suleisti visą tirpalo tūrį iš intraveninio maišelio.

### Suderinami intraveniniai tirpalai ir kiti vaistiniai preparatai

- PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra suderinamas su 0,9 % natrio chlorido ir 5 % dekstrozės tirpalais.

- Suderinami vaistiniai preparatai yra išvardyti toliau.
- Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytuosius toliau.
- PREVYMIS negalima skirti per tą pačią infuzinę sistemą (ar kateterį) kartu su kitais vaistiniais preparatais ir skiediklių deriniais, išskyrus nurodytuosius toliau.

#### **Suderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kai PREVYMIS ir vaistiniai preparatai\* paruošiami 0,9 % natrio chlorido tirpale**

- |  |                     |
|--|---------------------|
| • Ampicilino natrio druska                           | • Flukonazolas      |
| • Ampicilino natrio druska /Sulbaktamo natrio druska | • Žmogaus insulinas |
| • Anti-timocito globulinas                           | • Magnio sulfatas   |
| • Kaspofunginas                                      | • Metotreksatas     |
| • Daptomicinas                                       | • Mikafunginas      |
| • Fentanilio citratas                                |                     |

\*Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte skyrimo kartu suderinamumu.

#### **Suderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kai PREVYMIS ir vaistiniai preparatai\* paruošiami 5 % dekstrozės tirpale**

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| • Amfotericinas B (lipidų kompleksas) <sup>†</sup> | • Hidrokortizono natrio sukcinatas |
| • Anidulafunginas                                  | • Morfino sulfatas                 |
| • Cefazolino natrio druska                         | • Norepinefrino bitartratas        |
| • Ceftarolinas                                     | • Pantoprazolo natrio druska       |
| • Ceftriaksono natrio druska                       | • Kalio chloridas                  |
| • Doripenemas                                      | • Kalio fosfatas                   |
| • Famotidinas                                      | • Takrolimuzas                     |
| • Folio rūgštis                                    | • Telavancinas                     |
| • Gancikloviro natrio druska                       | • Tigeciklinas                     |

\*Žiūrėkite atitinkamus informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte skyrimo kartu suderinamumu.

<sup>†</sup>Amfotericinas B (lipidų kompleksas) yra suderinamas su PREVYMIS. Tačiau Amfotericinas B (liposominis) yra nesuderinamas (žr. 6.2 skyrių).

#### Suderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

PREVYMIS yra suderinamas su toliau išvardytais intraveniniais maišeliais ir infuzijos sistemų medžiagomis. Visų kitų intraveninių maišelių ar infuzijos sistemų medžiagų, kurie nėra nurodyti toliau, naudoti negalima.

##### *Intraveninių maišelių medžiagos*

Polivinilchloridas (PVC), etileno vinilacetatas (EVA) ir poliolefinas (polipropilenas ir polietilenas)

##### *Infuzijos sistemų medžiagos*

PVC, polietilenas (PE), polibutadienas (PBD), silikono guma (SR), stireno–butadieno kopolimeras (SBC), stireno–butadieno–stireno kopolimeras (SBS), polistirenas (PS)

##### *Plastiškumą didinančios medžiagos*

Tris (2-etilheksil) trimelitas (TOTM), butilbenzilftalatas (BBP)

##### *Kateteriai*

Radioaktyviuose spinduliuose matomas poliuretanai

#### Nesuderinami vaistiniai preparatai

PREVYMIS koncentratas infuziniam tirpalui yra fiziškai nesuderinamas su amjodarono hidrochloridu, amfotericinu B (liposominis), aztreonamu, cefepimo hidrochloridu, ciprofloksacinu, ciklosporinu,

diltiazemo hidrochloridu, filgrastimu, gentamicino sulfatu, levofloksacinu, linezolidu, lorazepamu, midazolamo hidrochloridu, mikofenolato mofetilio hidrochloridu, ondansetronu, palonosetronu.

Nesuderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

PREVYMIS nesuderinamas su intraveninės infuzijos sistemų vamzdeliais, kurių sudėtyje yra plastiškumą didinančių medžiagų su dietilheksil-ftalatu (DEHP) ir poliuretano.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.