

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 240 mg apvalkotās tabletes

PREVYMIS 480 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PREVYMIS 240 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg letermovīra (*letermovir*).

PREVYMIS 480 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 480 mg letermovīra (*letermovir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 240 mg apvalkotā tablete satur 4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Katra 480 mg apvalkotā tablete satur 6,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

PREVYMIS 240 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla tablete, izmērs 16,5 mm x 8,5 mm, iespaidums "591" vienā pusē un uzņēmuma logotips otrā pusē.

PREVYMIS 480 mg apvalkotās tabletes

Sārta, ovāla, abpusēji izliekta tablete, izmērs 21,2 mm x 10,3 mm, iespaidums "595" vienā pusē un uzņēmuma logotips otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PREVYMIS ir paredzēts citomegalovīrusa (CMV) reaktivācijas un slimības profilaksei pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kas ir CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta (*HSCT; hematopoietic stem cell transplant*) recipienti [R+].

PREVYMIS ir paredzēts CMV slimības profilaksei CMV seronegatīviem pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kas ir saņēmuši nieru transplantātu no CMV seropozitīva donora [D+/R-].

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pretvīrusu līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Letermovīra lietošana jāuzsāk ārstam ar pieredzi pacientu, kam veikta allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai nieru transplantācija, ārstēšanā.

Devas

Letermovīrs ir pieejams arī kā granulas paciņā (20 mg un 120 mg) un kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (240 mg un 480 mg).

Letermovīra tabletes, granulas paciņā un koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst savstarpēji aizstāt pēc ārsta ieskatiem. Savstarpēji aizstājot iekšķīgi un intravenozi lietojamās zāļu formas, pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg var būt jāpielāgo deva. Informāciju par devām skatīt letermovīra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā.

HSCT

Letermovīra lietošana ir jāsāk pēc *HSCT*. Letermovīra lietošanu drīkst sākt transplantācijas dienā, bet tā jāsāk ne vēlāk kā 28 dienas pēc *HSCT*. Letermovīra lietošanu drīkst sākt pirms vai pēc transplantāta iedzīvošanās. Profilaktiska letermovīra lietošana ir jāturpina 100 dienas pēc *HSCT*.

Ilgāka letermovīra profilaktiska lietošana vairāk nekā 100 dienas pēc *HSCT* var sniegt ieguvumu dažiem pacientiem, kuriem ir augsts vēlīnas CMV reaktivācijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Letermovīra drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 200 dienas, klīniskajos pētījumos nav pētīta.

Pieaugušie un pediatriem pacienti ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā. Šo devu var lietot kā vienu 480 mg tableti vai kā divas 240 mg tabletes.

Attiecībā uz pacientiem, kuri nevar norīt tabletes, informāciju par devām skatīt letermovīra granulu paciņu zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Pediatriem pacienti ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, bet mazāku nekā 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Letermovīra ieteicamā deva ir 240 mg vienreiz dienā, un to var lietot vienas 240 mg tabletes veidā (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Attiecībā uz pediatriem pacientiem, kuri nevar norīt tabletes, informāciju par devām skatīt letermovīra granulu paciņu zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, bet ne lielāku kā 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīrs iekšķīgi tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina līdz 120 mg vienreiz dienā (skatīt arī 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Attiecībā uz pacientiem, kuriem nepieciešama 120 mg deva, informāciju par devām skatīt letermovīra granulu paciņas zāļu aprakstā.

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 120 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Nieres transplantācija

Letermovīra lietošana jāsāk transplantācijas dienā, bet ne vēlāk kā 7 dienas pēc nieru transplantācijas un jāturpina 200 dienas pēc transplantācijas.

Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri ir nieru transplantāta recipienti

Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā, ko var lietot vienas 480 mg tabletes vai divu 240 mg tablešu veidā.

Attiecībā uz pacientiem, kuri nevar norīt tabletes, informāciju par devām skatīt letermovīra granulu paciņu zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri ir nieru transplantāta recipienti

Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Izlaista deva

Norādiet pacientiem, ka tad, ja viņi ir izlaiduši letermovīra devu, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Ja viņi par to neatceras līdz nākamās devas lietošanas laikam, aizmirstā deva ir jāizlaiž un jāatgriežas pie ierastās shēmas. Pacienti nedrīkst divkāršot nākamo devu vai lietot par parakstīto lielāku devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma dēļ letermovīra deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vieglu (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) līdz vidēji smagu (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumu gadījumā letermovīra deva nav jāpielāgo. Letermovīru nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgi aknu un nieru darbības traucējumi

Letermovīru nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi un vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem letermovīra devas pielāgošana nav jāiesaka. Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) neatkarīgi no tā, vai viņiem tiek veikta dialīze. Efektivitāte un drošums pacientiem ar NSTS nav pierādīts.

Pediatriskā populācija

Letermovīra drošums un efektivitāte, lietojot HSCT pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 5 kg, vai nieru transplantāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg, nav pierādīta. Dati nav

pieejami. Farmakokinētiskā/ farmakodinamsiskā ekstrapolācija nevar pamatot nekādus ieteikumus par devām nieru transplanāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij nesasmalcinātā veidā un to drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizes. Tableti nedrīkst dalīt, saspīest vai sakost, jo šie lietošanas veidi nav pētīti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar pimožīdu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar melnā grauda alkaloīdiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu:

- dabigatrāna, atorvastatīna, simvastatīna, rosuvastatīna vai pitavastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CMV DNS kontrole *HSCT* recipientiem

Letermovīra drošums un efektivitāte pacientiem pēc *HSCT* procedūras ar negatīvu CMV DNS testa rezultātu pirms profilakses uzsākšanas ir pierādīta 3. fāzes pētījumā (P001). CMV DNS tika kontrolēta katru nedēļu, līdz 14. nedēļai pēc transplantācijas, pēc tam reizi divās nedēļās, līdz 24. nedēļai pēc transplantācijas. Ja CMV DNS līmenis asinīs bija klīniski nozīmīgs vai attīstījās slimība, letermovīra profilaktiskā lietošana tika pārtraukta un sāka aprūpes standartam atbilstoša apsteidzoša terapija (*pre-emptive therapy*, PET) vai ārstēšana. Pacientiem, kuri uzsāka letermovīra profilaktisko lietošanu un kuru sākotnējā CMV DNS testa rezultāti pēc tam izrādījās pozitīvi, profilaksi varēja turpināt, ja viņi neatbilda PET kritērijiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību vai samazināta terapeitiskā efekta risks zāļu mijiedarbības dēļ

Lietojot vienlaicīgi letermovīru un noteiktas zāles, var rasties zināma vai iespējama nozīmīga zāļu mijiedarbība, kas dažos gadījumos var izraisīt:

- iespējams, klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības izteiktākas vienlaicīgi lietoto zāļu vai letermovīra iedarbības dēļ;
- nozīmīgu vienlaicīgi lietoto zāļu plazmas koncentrācijas pazemināšanos, kā rezultātā var samazināties vienlaicīgi lietoto zāļu terapeitiskais efekts.

1. tabulā skatīt norādījumus par to, kā novērst vai ārstēt šo zināmo vai potenciāli nozīmīgo zāļu mijiedarbību, kā arī ieteikumus par devām (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Letermovīrs piesardzīgi jālieto kopā ar zālēm, kas ir CYP3A substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanils, fentanils un hinidīns), jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var paaugstināties CYP3A substrātu koncentrācija plazmā. Ieteicama stingra uzraudzība un/vai vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīna, takrolīma un sirolīma lietošanu parasti iesaka rūpīgāk kontrolēt pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā arī pēc tam, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Letermovīrs ir mērens enzīmu un transportproteīnu induktors. Inducēšana var izraisīt dažu metabolizēto un transportēto zāļu koncentrācijas plazmā samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tādēļ ir ieteicama vorikonazola terapeitiskā kontrole (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Dabigatrāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ.

Letermovīrs var palielināt OATP1B1/3 transportēto zāļu, piemēram, daudzu statīnu, koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu un 1. tabulu).

Palīgvielas

PREVYMIS satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem, ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vispārīga informācija par iedarbības atšķirībām atkarībā no konkrētās letermovīra terapijas shēmas

-Paredzamā letermovīra iedarbība plazmā atšķiras atkarībā no izmantotās devu shēmas (skatīt tabulu 5.2. apakšpunktā). Tādēļ letermovīra mijiedarbības ar zālēm klīniskās sekas būs atkarīgas no tā, kura letermovīra shēma tiek lietota un vai letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu.

-Ciklosporīna un letermovīra kombinācija var izraisīt izteiktāku vai papildu iedarbību uz vienlaicīgi lietotajām zālēm, salīdzinot ar atsevišķi lietotu letermovīru (skatīt 1. tabulu).

Citu zāļu ietekme uz letermovīru

Letermovīra eliminācijas mehānisms *in vivo* ir ekskrēcija kopā ar žulti un glikuronizēšanās. Šo mehānismu relatīvā loma nav zināma. Abos eliminācijas mehānismos ietilpst aktīva uzņemšana hepatocītos, ko pastarpina aknās esošie aktīvie transportproteīni OATP1B1/3. Pēc uzņemšanas letermovīra glikuronizēšanos pastarpina UGT1A1 un 3. Letermovīrs ir pakļauts arī P-gp un BCRP aktīvā transporta izvadīšanai aknās un zarnās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles metabolizējošo enzīmu vai transportproteīnu induktori

Letermovīra lietošana (ar ciklosporīnu vai bez tā) vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem transportproteīnu (piemēram, P-gp) un/vai enzīmu (piemēram, UGT) induktoriem nav ieteicama, jo tādā gadījumā letermovīra kopējā iedarbība var būt vājāka par terapeitisko (skatīt 1. tabulu).

-Spēcīgi induktori ir, piemēram, rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, rifabutīns un fenobarbitāls.
-Vidēji spēcīgi induktori ir, piemēram, tioridazīns, modafinils, ritonavīrs, lopinavīrs, efavirenzs un etravīrs.

Rifampicīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā letermovīra koncentrācija plazmā sākotnēji palielinājās (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas dēļ), kas nav klīniski nozīmīgi, un, turpinot vienlaicīgu ritonavīra lietošanu, tam sekoja letermovīra koncentrācijas plazmā klīniski nozīmīga samazināšanās (P-gp/UGT indukcijas dēļ) (skatīt 1. tabulu).

Citu zāļu papildu iedarbība uz letermovīru, kas ir būtiska kombinējot ar ciklosporīnu

OATP1B1 vai 3 inhibitori

Letermovīra lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitori, var izraisīt letermovīra koncentrācijas paaugstināšanos plazmā. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru), pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg ieteicamā letermovīra deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 1. tabulu, kā arī 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs iekšķīgi jālieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, ja citi OATP1B1/3 inhibitori tiek pievienoti letermovīram kombinācijā ar ciklosporīnu.
-OATP1B1 inhibitori ir, piemēram, gemfibrozils, eritromicīns, klaritromicīns un vairāki proteāžu inhibitori (atazanavīrs, simeprevīrs).

P-gp/BCRP inhibitori

In vitro iegūtie rezultāti norāda, ka letermovīrs ir P-gp/BCRP substrāts. Ar itrakonazola izraisīto P-gp/BCRP inhibīciju saistītās letermovīra koncentrācijas plazmā pārmaiņas nebija klīniski nozīmīgas.

Letermovīra ietekme uz citām zālēm

Zāles, kas tiek eliminētas metabolisma ceļā vai kuras ietekmē aktīvais transports

Letermovīrs ir vispārējs enzīmu un transportproteīnu induktors *in vivo*. Ja vien konkrētais enzīms vai transportproteīns netiek arī inhibēti (skatīt tālāk tekstā), ir gaidāma indukcija. Tādēļ letermovīrs var izraisīt vienlaikus lietoto galvenokārt ar metabolisma vai aktīvā transporta starpniecību eliminēto zāļu iedarbības plazmā un efektivitātes samazināšanos.

Indukcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Sagaidāms, ka pilna indukcija iestāsies pēc letermovīra terapijas 10-14 dienām. Laiks, kas nepieciešams konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā.

Letermovīrs *in vitro* ir CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 un OAT3 inhibitors *in vivo* būtiskās koncentrācijās. Ir pieejami *in vivo* pētījumi par kopējo ietekmi uz CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 papildus CYP2C19. Kopējā iedarbība uz citiem uzskaitītajiem enzīmiem un transportproteīniem nav zināma. Sīkāka informācija ir sniegta tālāk tekstā.

Nav zināms, vai letermovīrs var ietekmēt piperacilīna/tazobaktāma, amfotericīna B un mikafungīna iedarbību. Iespējamā mijiedarbība starp letermovīru un šīm zālēm nav pētīta. Teorētiski ir iespējams, ka iedarbība samazināsies indukcijas rezultātā, bet šī efekta apjoms un līdz ar to arī klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

Zāles, ko metabolizē CYP3A

In vivo letermovīrs ir mērens CYP3A inhibitors. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar perorāli lietojamu midazolāmu (CYP3A substrātu), midazolāma koncentrācija plazmā paaugstinās 2-3 reizes.

Letermovīra vienlaicīgas lietošanas gadījumā var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu koncentrācija plazmā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

-Šādas zāles ir, piemēram, daži imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms), HMG-CoA reduktāzes inhibitori un amiodarons (skatīt 1. tabulu). Pimozīds un melnā rudzu grauda alkaloidi ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A inhibīcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns.

No laika atkarīgas inhibīcijas un vienlaicīgas indukcijas rezultātā enzīmu kopējā inhibējošā iedarbība var tikt sasniegta tikai pēc 10-14 dienām. Konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai nepieciešamais laiks ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā. Kad terapija tiek pabeigta, būs nepieciešamas 10-14 dienas, lai izzustu inhibējošais efekts. Ja tiek īstenota kontrole, tā ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas un beigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu), kā arī gadījumos, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Zāles, kuras transportē OATP1B1/3

Letermovīrs ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitors. Lietojot letermovīru, var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir OATP1B1/3 substrāti, koncentrācija plazmā.

-Šādas zāles ir, piemēram, HMG-CoA reduktāzes inhibitori, feksofenadīns, repaglinīds un gliburīds (skatīt 1. tabulu). Salīdzinot letermovīra shēmu, kurā ciklosporīns neietilpst, iedarbība pēc intravenozas lietošanas ir izteiktāka nekā pēc perorālas letermovīra lietošanas.

OAT1B1/3 inhibējošā iedarbība uz vienlaicīgi lietotajām zālēm visticamāk ir intensīvāka, ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru). Tas ir jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar OATP1B1/3 substrātu laikā.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9 un/vai CYP2C19

Letermovīra lietošana vienlaikus ar vorikonazolu (CYP2C19 substrātu) izraisa plazmā esošā vorikonazola koncentrācijas būtisku samazināšanos, un tas norāda, ka letermovīrs ir CYP2C19 induktors. CYP2C9, iespējams, arī tiks inducēts. Letermovīrs var samazināt CYP2C9 un/vai CYP2C19 substrātu iedarbību, kā rezultāts var būt subterapeitisks līmenis.

-Šādas zāles ir, piemēram, varfarīns, vorikonazols, diazepāms, lansoprazols, omeprazols, esomeprazols, pantoprazols, tilidīns un tolbutamīns (skatīt 1. tabulu).

Paredzams, ka iedarbība būs mazāk izteikta, lietojot perorālu letermovīru bez ciklosporīna, nekā lietojot intravenozu letermovīru ar ciklosporīnu vai bez tā vai perorālu letermovīru ar ciklosporīnu. Tas jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar CYP2C9 vai CYP2C19 substrātu laikā. Skatīt arī vispārīgo informāciju par inducēšanu iepriekš tekstā, lai uzzinātu par mijiedarbības attīstības laiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C8

In vitro letermovīrs inhibē CYP2C8, bet tas var arī inducēt CYP2C8, atkarībā no induktora potenciāla. Kopējais efekts *in vivo* nav zināms.

-Zāles, kuras eliminē galvenokārt CYP2C8, ir, piemēram, repaglinīds (skatīt 1. tabulu). Repaglinīda un letermovīra vienlaicīga lietošana, neatkarīgi no tā, vai tiek lietots ciklosporīns, nav ieteicama.

Zāles, ko zarnās transportē P-gp

Letermovīrs ir zarnu P-gp induktors. Letermovīra lietošanas rezultāts var būt klīniski nozīmīga vienlaicīgi lietoto zāļu, kuras zarnās nozīmīgā mērā transportē P-gp, koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šādas zāles ir, piemēram, dabigatrans un sofobuvīrs.

Zāles, kuras metabolizē CYP2B6 un UGT1A1 vai transportē BCRP vai OATP2B1

Letermovīrs ir vispārējs induktors *in vivo*, taču ir novērots, ka tas inhibē CYP2B6 un UGT1A1, BCRP un OATP2B1 *in vitro*. Kopējais efekts *in vivo* nav zināms. Tādēļ zāļu, kas ir šo enzīmu vai transportproteīnu substrāti, koncentrācija plazmā var palielināties vai samazināties, ja šīs zāles lieto kopā ar letermovīru. Var būt ieteicama papildus kontrole; skatīt informācijā par šo zāļu lietošanu.

- CYP2B6 metabolizētas zāles ir, piemēram, bupropions.

- UGT1A1 metabolizētas zāles ir, piemēram, raltegravīrs un dolutegravīrs.

- BCRP transportētas zāles ir, piemēram, rosuvastatīns un sulfasalazīns.

- OATP2B1 transportētas zāles ir, piemēram, celirolols.

Zāles, ko transportē nieru transportproteīns OAT3

In vitro dati liecina, ka letermovīrs ir OAT3 inhibitors, tādēļ letermovīrs, iespējams, ir OAT3 inhibitors *in vivo*. OAT3 transportēto zāļu koncentrācija plazmā var būt palielināta.

-OAT3 transportētas zāles ir, piemēram, ciprofloksacīns, tenofovīrs, imipenēms un cilastīns.

Vispārīga informācija

Ja letermovīra lietošanas dēļ pielāgo vienlaicīgi lietoto zāļu devu, pēc letermovīra lietošanas beigām devas jāpielāgo vēlreiz. Mainot ievadīšanas veidu vai imūnsupresantu, var būt nepieciešama arī devu pielāgošana.

1. tabulā uzskaitītas pierādītas vai potenciāli klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības. Aprakstītā zāļu mijiedarbība ir pamatota ar letermovīra pētījumiem pieaugušajiem vai arī tā ir paredzamā zāļu un letermovīra mijiedarbība (skatīt 4.3., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par devu, lietojot kombinācijā ar citām zālēm. Ņemiet vērā, ka tabula nav izsmēloša, taču sniedz klīniski nozīmīgas mijiedarbības piemērus. Skatīt arī vispārīgo informāciju par zāļu mijiedarbību iepriekš tekstā.

Ja nav norādīts citādi, mijiedarbības pētījumi ir veikti, perorālu letermovīru bez ciklosporīna lietojot pieaugušajiem. Lūdzu, ņemiet vērā, ka mijiedarbības potenciāls un klīniskās sekas var atšķirties atkarībā no tā, vai letermovīrs tiek lietots perorāli vai intravenozi un vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Ja tiek mainīts ievadīšanas veids vai imūnsupresants, ir vēlreiz jāpārskata ieteikumi vienlaicīgai lietošanai.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Antibiotikas		
nafcilīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Nafcilīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un nafcilīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Pretsēnīšu līdzekļi		
flukonazols (viena 400 mg deva)/ letermovīrs (viena 480 mg deva)	↔ flukonazols AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovīrs AUC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Mijiedarbība līdzsvara koncentrācijā nav pētīta. Paredzams: ↔ flukonazols ↔ letermovīrs	Deva nav jāpielāgo.
itrakonazols (200 mg vienreiz dienā p.o.)/ letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↔ itrakonazols AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovīrs AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Deva nav jāpielāgo.
posakonazols [‡] (viena 300 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ posakonazols AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Deva nav jāpielāgo.
vorikonazols [‡] (200 mg divreiz dienā)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↓ vorikonazols AUC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 indukcija)	Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ir ieteicama vorikonazola terapeitiskā kontrole [#] . Tas ir jādara pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Rifabutīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
rifampicīns		Vairākas rifampicīna devas samazina letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un rifampicīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
(viena 600 mg deva p.o.)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(viena 600 mg deva intravenozi)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(600 mg vienreiz dienā p.o.)/ letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas un P-gp/UGT indukcijas summa)	
(600 mg vienreiz dienā p.o. (24 stundas pēc rifampicīna)) [§] / letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp/UGT indukcija)	
Antipsihotiskie līdzekļi		
tioridazīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Tioridazīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un tioridazīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Endotēlīna antagonisti		
bosentāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Bosentāns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretvīrusu līdzekļi		
aciklovīrs [‡] (viena 400 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ aciklovīrs AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Deva nav jāpielāgo.
valaciklovīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ valaciklovīrs	Deva nav jāpielāgo.
Augu izcelsmes līdzekļi		
divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Divšķautņu asinszāle var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un divšķautņu asinszāles vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Zāles HIV infekcijas ārstēšanai		
efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↑ vai ↓ efavirens (CYP2B6 inhibīcija vai indukcija)	Efavirens var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
etravirīns, nevirapīns, ritonavīrs, lopinavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Šie pretvīrusu līdzekļi var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un šo pretvīrusu līdzekļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
HMG-CoA reduktāzes inhibitori		
atorvastatīns [‡] (viena 20 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ atorvastatīns AUC 3,29 (2,84, 3,82) C _{max} 2,17 (1,76, 2,67) (CYP3A un OATP1B1/3 inhibīcija)	Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Lietojot vienlaicīgi ar letermovīru, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā [#] . Lai gan attiecīgi pētījumi nav veikti, pēc letermovīra lietošanas vienlaikus ar ciklosporīnu ir paredzams, ka atorvastatīna koncentrācija plazmā palielināsies straujāk nekā tad, ja būs lietots tikai letermovīrs. Ja letermovīrs tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, atorvastatīns ir kontrindicēts.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
simvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (CYP3A, OATP1B1/3 inhibīcija)	Letermovīrs var būtiski paaugstināt šo statīnu koncentrācijas plazmā. Vienlaicīga lietošana tikai ar letermovīru nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, šo statīnu lietošana ir kontraindicēta.
fluvastatīns, pravastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt statīna koncentrāciju plazmā. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar šiem statīniem, var būt nepieciešama statīna devas samazināšana [#] . Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, pravastatīns nav ieteicams, bet, lietojot fluvastatīnu, iespējams būs jāsamazina tā deva [#] . Ir rūpīgi jākontrolē ar statīniem saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, miopātija.
Imūnsupresanti		
ciklosporīns (viena 50 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ ciklosporīns AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A inhibīcija)	Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu) un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā. Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīru iekšķīgi lieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē ciklosporīna koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo ciklosporīna deva [#] .
ciklosporīns (viena 200 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ letermovīrs AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 inhibīcija)	
mikofenolāta mofetils (viena 1 g deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ mikofenolskābe AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovīrs AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Deva nav jāpielāgo.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
sirolims [‡] (viena 2 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ sirolims AUC 3,40 (3,01, 3,85) C _{max} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A inhibīcija) Mijiedarbība nav pētīta Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot letermovīra lietošanu, bieži jākontrolē sirolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo sirolima deva [#] . Bieža sirolima koncentrācijas kontrolēšana tiek ieteikta, uzsākot vai pārtraucot ciklosporīna vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru. Kad letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par sirolima devām, kad tas tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, skatīt arī informācijā par sirolima lietošanu. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, sirolima koncentrācija var palielināties daudz vairāk, nekā lietojot tikai letermovīru.
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ takrolims AUC 2,42 (2,04, 2,88) C _{max} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo takrolima deva [#] .
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (80 mg divreiz dienā)	↔ letermovīrs AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Perorālie kontracepcijas līdzekļi		
etinilestradiols (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrels (LNG) [‡] (0,15 mg) viena deva/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ EE AUC 1,42 (1,32, 1,52) C _{max} 0,89 (0,83, 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30, 1,43) C _{max} 0,95 (0,86, 1,04)	Deva nav jāpielāgo.
Citi sistēmiskas iedarbības perorālai kontracepcijai izmantoti steroīdi	Risks – ↓ kontracepcijai izmantoti steroīdi	Letermovīrs var samazināt citu perorālai kontracepcijai izmantotu steroīdu koncentrāciju, tādējādi ietekmējot to efektivitāti. Lai nodrošinātu adekvātu kontraceptīvu iedarbību, lietojot perorālu kontracepcijas līdzekli, jāizvēlas zāles, kas satur EE un LNG.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretdiabēta zāles		
repaglinīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ vai ↓ repaglinīds (CYP2C8 indukcija, CYP2C8 un OATP1B inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt vai pazemināt repaglinīda koncentrāciju plazmā. Kopējā ietekme nav zināma. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka ciklosporīna izraisītas OATP1B papildus inhibīcijas dēļ repaglinīda koncentrācija plazmā palielināsies. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama[#].
gliburīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ gliburīds (OATP1B1/3 inhibīcija, CYP3A inhibīcija, CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var paaugstināt gliburīda koncentrāciju plazmā. Bieži kontrolēt glikozes koncentrāciju ieteicams pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida nomaiņas. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par devām skatīt arī informācijā par gliburīda lietošanu.
Pretepilepsijas zāles (skatīt arī vispārīgo tekstu)		
karbamazepīns, fenobarbitāls	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Karbamazepīns vai fenobarbitāls var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un karbamazepīna vai fenobarbitāla vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↓ fenitoīns (CYP2C9/19 indukcija)	Fenitoīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīrs var pazemināt fenitoīna koncentrāciju plazmā. Letermovīra un fenitoīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Perorāli antikoagulantī		
varfarīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ varfarīns (CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var pazemināt varfarīna koncentrācijas plazmā. Lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar letermovīru, bieži jākontrolē starptautiskā normalizētā attiecība (INR) [#] . Kontrole ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai pārtraukta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.
dabigatrāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ dabigatrāns (P-gp indukcija zarnās)	Letermovīrs var pazemināt dabigatrāna koncentrāciju plazmā un var samazināt dabigatrāna efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas dabigatrāna lietošanas dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, dabigatrāns ir kontrindicēts.
Sedatīvie līdzekļi		
midazolāms (viena 1 mg intravenozi ievadīta deva)/ letermovīrs (240 mg p.o. vienreiz dienā) midazolāms (viena 2 mg deva p.o.)/ letermovīrs (240 mg p.o. vienreiz dienā)	↑ midazolāms intravenozi: AUC 1,47 (1,37, 1,58) C _{max} 1,05 (0,94, 1,17) PO: AUC 2,25 (2,04, 2,48) C _{max} 1,72 (1,55, 1,92) (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgi lietojot letermovīru un midazolāmu, nepieciešama cieša klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Jāapsver midazolāma devas pielāgošanas nepieciešamība. [#] Midazolāma koncentrācija plazmā var paaugstināties vairāk, ja perorāls midazolāms vienlaicīgi ar letermovīru tiek ievadīts klīniskajā praksē, nevis pētījumā izmantotajās devās.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Opioīdu agonisti		
Piemēri: alfentanils, fentanils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ CYP3A metabolizēti opioīdi (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams bieži kontrolēt ar šīm zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības. Var būt jāpielāgo CYP3A metabolizētu opioīdu deva [#] (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzraudzība ir ieteicama arī, ja tiek mainīts ievadīšanas veids. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka CYP3A metabolizētu opioīdu koncentrācija plazmā paaugstināsies vairāk. Lietojot letermovīru kombinācijā ar ciklosporīnu un alfentanilu vai fentanilu, jāveic stingra klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Skatīt attiecīgo informāciju par parakstīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pretaritmijas zāles		
amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ amiodarons (galvenokārt CYP3A inhibīcija un CYP2C8 inhibīcija vai indukcija)	Letermovīra lietošana var palielināt amiodarona koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicama bieža uzraudzība attiecībā uz amiodarona izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Ja amiodarons tiek lietots vienlaicīgi ar letermovīru, regulāri jākontrolē amiodarona koncentrācija [#] .
hinidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ hinidīns (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra lietošana var paaugstināt hinidīna koncentrāciju plazmā. Lietojot letermovīru kopā ar hinidīnu, jāveic stingra klīniskā uzraudzība. Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu [#] .
Sirds un asinsvadu sistēmas zāles		
digoksīns [‡] (viena 0,5 mg deva)/ letermovīrs (240 mg divreiz dienā)	↔ digoksīns AUC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gp indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Protonsūkņa inhibitori		
omeprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ omeprazols (CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
pantoprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ pantoprazols (iespējamais iemesls ir CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.
Modrību veicinoši līdzekļi		
modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Modafinils var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un modafinila vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
* Šī tabula nav pilnīga. [†] ↓ = samazinājums, ↑ = pieaugums ↔ = nav klīniski nozīmīgu pārmaiņu ‡ Vienpusējs mijiedarbības pētījums, kurā vērtēta letermovīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm. § Šie ir dati par rifampicīna ietekmi uz letermovīru 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas lietošanas. # Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu.		

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par letermovīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā, kā arī sievietēm fertīlā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju, letermovīrs nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai letermovīrs izdalās cilvēka pienā.

Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka letermovīrs izdalās mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam vai zīdainim.

Par to, vai jāpārtrauc barošana ar krūti vai uz laiku/pavisam jāpārtrauc ārstēšanās ar letermovīru, jālemj, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un ārstēšanas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Žurkām nekonstatēja ietekmi uz mātišu fertilitāti. Neatgriezenisku toksisku iedarbību uz sēkliniekiem un fertilitātes traucējumus novēroja žurku tēviņiem, bet ne peļu vai pērtiķu tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Letermovīrs var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas ar letermovīru laikā daži pacienti ir ziņots par nogurumu un vertigo, kas var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Letermovīra drošuma vērtējums bija balstīts uz trīs 3. fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem.

HSCT

Pētījumā P001 565 pieauguši *HSCT* recipienti saņēma letermovīru vai placebo līdz 14. pēctransplantācijas nedēļai un drošumu novēroja līdz 24. pēctransplantācijas nedēļai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 1 % pētāmo personu letermovīra grupā un biežāk nekā placebo lietotājiem, bija slikta dūša (7,2 %), caureja (2,4 %) un vemšana (1,9 %). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc letermovīra lietošana, bija slikta dūša (1,6 %), vemšana (0,8 %) un sāpes vēderā (0,5 %).

Pētījumā P040 218 pieauguši *HSCT* recipienti saņēma letermovīru vai placebo laikā no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc *HSCT*, un drošums šai grupā tika novērots līdz 48. nedēļai pēc *HSCT* (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda letermovīra drošuma profilam pētījumā P001.

Nieres transplantācija

Pētījumā P002 292 pieauguši nieres transplantāta recipienti saņēma letermovīru līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja letermovīru klīniskos pētījumos, konstatētas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot letermovīru

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Retāk	samazināta ēstgriba
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	disgeizija, galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
Retāk	vertigo
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša, caureja, vemšana
Retāk	sāpes vēderā
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk	muskuļu spazmas
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Retāk	nespēks, perifēra tūska

Pediatriskā populācija

Letermovīra drošuma novērtējums pediatriskiem pacientiem vecumā no piedzimšanas brīža līdz 18 gadiem ir pamatots ar 2.b fāzes klīniskā pētījuma (P030) rezultātiem. Pētījumā P030 63 *HSCT* recipienti terapiju ar letermovīru saņēma līdz 14. nedēļai pēc *HSCT*. Dalībnieku vecuma sadalījums bija šāds: 28 pusaudži, 14 bērni vecumā no 7 līdz mazāk nekā 12 gadiem, 13 bērni vecumā no 2 līdz mazāk nekā 7 gadiem un 8 bērni līdz 2 gadu vecumam (5 dalībnieku vecums bija mazāk nekā 1 gads). Nevēlamās blakusparādības atbilda blakusparādībām, kādas novērotas letermovīra klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par letermovīra pārdozēšanu cilvēkam nav. 1. fāzes klīnisko pētījumu laikā 86 veselas pieaugušas pētāmās personas līdz 14 dienām saņēma letermovīra devas no 720 mg līdz 1 440 mg dienā. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs kā klīniskajai devai 480 mg dienā. Letermovīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nevēlamās blakusparādības, un veikt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

Nav zināms, vai, veicot dialīzi, no sistēmiskās asinsrites būs iespējams izvadīt nozīmīgu letermovīra daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX18

Darbības mehānisms

Letermovīrs inhibē CMV DNS termināzes kompleksu, kas nepieciešams vīrusu kopiju DNS šķelšanai un iepakojšanai. Letermovīrs ietekmē pareiza vienības garuma genomu veidošanos un virionu nobriešanu.

Pretvīrusu aktivitāte

Letermovīra EC₅₀ mediāna pret klīnisko CMV izolātu kolekciju infekcijas šūnu kultūru modelī bija 2,1 nM (diapazons=0,7 nM līdz 6,1 nM, n=74).

Vīrusu rezistence

Šūnu kultūrā

CMV gēni UL51, UL56 un UL89 kodē CMV DNS termināzes apakšvienības. Šūnu kultūrā apstiprināti CMV mutanti ar samazinātu jutību pret letermovīru. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē substitūcijas pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) un pUL89 (N320H, D344E) bija 1,6- līdz < 10 reižu lielākas nekā dabīgajam veida atsaucēs vīrusam; maz ticams, ka šīs substitūcijas ir klīniski nozīmīgas. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē A95V substitūciju pUL51 vai N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S un R369T substitūcijas pUL56, bija 10 līdz 9 300 reižu lielākas nekā dabīgajam veida atsaucēs vīrusam; dažas no šīm substitūcijām ir novērotas pacientiem, kuriem klīniskajos pētījumos bija neveiksmīga profilakse (skatīt tālāk tekstā).

Klīniskos pētījumos

2.b fāzes pētījumā, kurā vērtēja letermovīra 60, 120 vai 240 mg dienas devu vai placebo lietošanu līdz 84 dienām 131 pieaugušam HSCT recipientam, DNS sekvenču analīzi UL56 izvēlētam reģionam (231.-369. aminoskābei) veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 12 ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, kurām profilakse bijusi neveiksmīga un kurām bija pieejami analīzei nepieciešamie paraugi. Vienai pētāmī personai (kura saņēma 60 mg dienā) bija pret letermovīru rezistents genotipa variants (GV) (V236M).

3. fāzes pētījumā (P001) DNS sekvenču analīzi visiem UL56 un UL89 kodējošiem reģioniem veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 40 ar letermovīru ārstētām pieaugušām pētāmām personām FAS populācijā, kuras pacientiem profilakse bijusi neveiksmīga un ir pieejami analīzei izmantotajiem paraugiem. Divām pētāmajām personām tika konstatēti pret letermovīru rezistenti GV, abi ar substitūcijām pUL56. Vienai pētāmī personai bija V236M substitūcija, bet otrai pētāmī personai bija E237G substitūcija. Vēl vienai pētāmī personai, kurai bija nosakāma CMV DNS pētījuma sākumā (un līdz ar to tā neietilpa FAS populācijā), bija C325W un R369T substitūcijas pUL56, kas noteiktas pēc letermovīra lietošanas beigām.

3. fāzes pētījumā (P040) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvenču analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 32 pieaugušiem dalībniekiem (neatkarīgi no terapijas grupas), kuriem profilakse bija neveiksmīga vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

3. fāzes pētījumā (P002) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvences analīze tika veikta paraugos no 52 letermovīru lietojušiem pieaugušiem dalībniekiem, kuriem radās CMV slimība vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

2.b fāzes klīniskajā pētījumā (P030) CMV infekcijas novērtējuma vizītē visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā DNS reģiona sekvences analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 10 letermovīru lietojušiem pediatriem dalībniekiem. Diviem dalībniekiem tika atklātas pavisam 2 ar letermovīra rezistenci saistītas substitūcijas, un tās abas tika kartētas pUL56 reģionā. Vienam dalībniekam atklātā aminoskābju substitūcija bija R369S, bet otram dalībniekam - C325W.

Krustotā rezistence

Krustota rezistence pret zālēm ar atšķirīgu darbības mehānismu nav ticama. Letermovīrs ir pilnībā aktīvs pret vīrusu populācijām, kurām konstatējamas rezistenci pret CMV DNS polimerāzes inhibitoriem (ganciklovīru, cidofovīru un foskarnetu) nosakošas substitūcijas. Rekombinantu CMV celmu grupa ar substitūcijām, kas nosaka rezistenci pret letermovīru, bija pilnībā jutīga pret cidofovīru, foskarnetu un ganciklovīru, izņemot rekombinantu celmu ar E237G substitūciju pUL56, kas atbilst 2,1 reizi mazākai jutībai pret ganciklovīru, salīdzinot ar dabīgā veida vīrusu.

Sirds elektrofizioloģija

Līdz 960 mg lielu intravenozi ievadītu letermovīra devu ietekmi uz QTc intervālu vērtēja randomizētā, vienas devas, ar placebo un aktīvu līdzekli (400 mg moksifloksacīna iekšķīgi) kontrolētā 4 periodu krusteniskā visaptverošā QT pētījumā 38 veselām pieaugušām pētāmām personām. Pēc 960 mg intravenozas devas ievadīšanas, kad koncentrācija plazmā ir aptuveni 2 reizes augstāka nekā pēc 480 mg intravenozas devas ievadīšanas, letermovīrs nepagarina QTc klīniski nozīmīgā apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieauguši CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta recipienti [R+]

Pētījums P001 – profilakse līdz 14. nedēļai (~100 dienas) pēc HSCT

Lai vērtētu letermovīra profilaktisku lietošanu CMV infekcijas vai slimības novēršanai, letermovīra efektivitāti vērtēja daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P001) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēna HSCT recipientiem [R+]. Pētāmās personas randomizēja (2:1) placebo vai letermovīra lietošanai pa 480 mg vienreiz dienā, devu pielāgojot līdz 240 mg, ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu. Randomizāciju stratificēja pēc pētnieciskā centra un CMV infekcijas reaktivācijas riska (augsts vai zems) iekļaušanas brīdī pētījumā. Letermovīra lietošanu sāka pēc HSCT (0.-28. dienā pēc HSCT) un turpināja līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Letermovīru lietoja iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija vienāda neatkarīgi no ievadīšanas veida. Pētāmās personas novēroja līdz 24. nedēļai pēc HSCT, lai konstatētu primārā efektivitātes mērķa kritērija izpildi, un novērošanu turpināja līdz 48. nedēļai pēc HSCT.

CMV DNS līmenis pacientu asinīs līdz 14. nedēļai pēc HSCT tika kontrolēts reizi nedēļā, pēc tam līdz 24. nedēļai pēc HSCT tas tika kontrolēts reizi divās nedēļās, un tad, ja CMV DNS līmenis asinīs tika uzskatīts par klīniski nozīmīgu, tika sāktas aprūpes standartam atbilstoša profilaktiska CMV infekcijas ārstēšana. Pacientu novērošana tika turpināta 48 nedēļas pēc HSCT.

No 565 ārstētajām pētāmajām personām 373 pētāmās personas saņēma letermovīru (tai skaitā 99 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu) un 192 - placebo (tai skaitā 48 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu). Laika mediāna līdz letermovīra lietošanas uzsākšanai bija 9 dienas pēc transplantācijas. Trīsdesmit septiņiem procentiem (37%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija notikusi transplantāta iedzīvošanās. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 18 – 78 gadi); 56 pacienti (15 %) bija vismaz 65 gadus veci: 58% bija vīrieši; 82% bija baltās rases pārstāvji; 10% bija aziāti; 2% bija melnās rases vai afrikāņi, un 7%

bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Pētījuma sākumā 50% pētāmo personu saņēma mieloablatīvu terapiju, 52% saņēma ciklosporīnu un 42% saņēma takrolimu. Biežākais galvenais transplantācijas iemesls bija akūta mieloleikoze (38%), mieloblastiskais sindroms (15%) un limfoma (13%). Divpadsmit procentiem (12%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija pozitīvs CMV DNS analīzes rezultāts.

Pētījuma sākumā 31% pētāmo personu bija augsts reaktivācijas risks, kas definēts pēc viena vai vairākiem no šiem kritērijiem: pēc cilvēka leikocītu antigēna (HLA; *Human Leucocyte Antigen*) radniecīgs donors (brālis, māsa) ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem trim HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B vai -DR, haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem četriem HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B, -C un -DRB1; nabassaites asiņu izmantošana par cilmes šūnu avotu; transplantātu ar *ex vivo* samazinātu T šūnu skaitu izmantošana; 2. vai smagākas pakāpes transplantāta pret saimniekorganismu slimība (GVHD; *Graft-Versus-Host Disease*), kuras dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P001 primārais efektivitātes mērķa kritērijs, ārstējot klīniski nozīmīgu CMV infekciju, bija definēts kā tāda CMV DNS līmeņa asinīs sastopamība, kura dēļ nepieciešama apsteidzoša CMV terapija (PET), vai CMV izraisītu mērķorgānu infekciju sastopamība. Tika izmantota pētījumu nepabeiguša pacients = neveiksmīgas ārstēšanas (NC = F) pieeja, un saskaņā ar to ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai pēc HSCT vai ja 24. nedēļā pēc HSCT nebija zināms ārstēšanas iznākums.

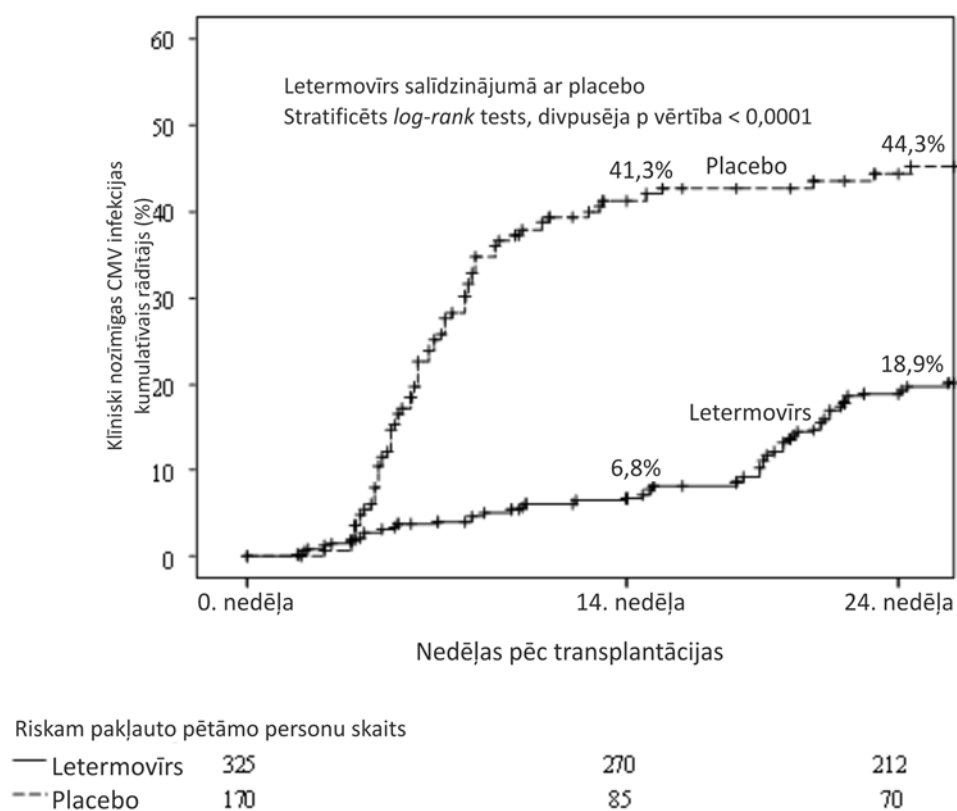
Kā redzams 3. tabulā, primārā mērķa kritērija analīzē letermovīram pierādīja labāku efektivitāti nekā placebo. Aprēķinātā terapijas atšķirība -23,5% bija statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība < 0,0001).

3. tabula. P001: efektivitātes rezultāti HSCT recipientiem (NC=F pieeja, FAS populācija)

Parametrs	Letermovīrs (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām līdz 24. nedēļai profilakse bijusi neveiksmīga)	122 (37,5)	103 (60,6)
Neveiksmes iemesli [†]		
Klīniski nozīmīga CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNS līmenis asinīs, kura dēļ nepieciešama PET pret CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV izraisīta mērķorgāna slimība	5 (1,5)	3 (1,8)
Izstāšanās no pētījuma	56 (17,2)	27 (15,9)
Nav informācijas par iznākumu	9 (2,8)	5 (2,9)
Līmenim pielāgota terapijas atšķirība (letermovīrs-placebo) [§]		
Atšķirība (95% TI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p vērtība	< 0,0001	
[†] Neveiksmes kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un pamatotas ar kategoriju hierarhiju uzskaitītajā secībā. [§] 95% TI un p vērtību terapijas atšķirībām pēc procentuālās atbildes reakcijas aprēķināja, izmantojot līmenim pielāgotu <i>Mantel-Haenszel</i> metodi, atšķirību samērojot ar paraugkopas lieluma harmonisko vidējo vērtību vienā grupā katrā līmenī (augsts vai zems risks). Statistiskās ticamības raksturošanai izmantoja vienaspusēju p vērtību ≤0,0249. FAS= pilnīgas analīzes kopa (<i>Full analysis set</i>); FAS ietver randomizētās pētāmās personas, kuras ir saņēmušas vismaz vienu pētījuma zāļu devu, un no tās ir izslēgtas pētāmās personas, kurām pētījuma sākumā ir nosakāma CMV DNS. Pieeja rīcībai trūkstošu vērtību gadījumā: pētījumu nepabeigusi pacienta=neveiksmīgas ārstēšanas (NC=F) pieeja. Izmantojot NC=F pieeju, neveiksme bija definēta kā visas pētāmās personas ar klīniski nozīmīgu CMV infekciju vai kuras pilnībā pārtrauca dalību pētījumā, vai kurām nebija datu par iznākumu 24. nedēļas pēc HSCT vizītes periodā. N=pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā. n (%)=pētāmo personu skaits (procentuālais daudzums) katrā apakškategorijā. Piebilde: to pētāmo personu īpatsvars, kurām 1. dienā bija nosakāms CMV vīrusa DNS daudzums un kuriem attīstījās klīniski nozīmīga CMV infekcija, 24. nedēļā pēc HSCT letermovīra grupā bija 64,6% (31/48), salīdzinot ar 90,9% (20/22) placebo grupā. Aprēķinātā atšķirība (95 % TI atšķirībai) bija -26,1% (-45,9%, -6,3%), ar nominālo vienaspusējo p vērtību < 0,0048.		

Faktori, kas saistīti ar klīniski nozīmīgu CMV DNS līmeni asinīs pēc 14. nedēļas pēc HSCT ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, ietvēra augstu CMV infekcijas reaktivācijas risku pētījuma sākumā, transplantāta pret saimniekorganismu vērstu slimību, kortikosteroīdu lietošanu un CMV negatīvu donora serostatusu.

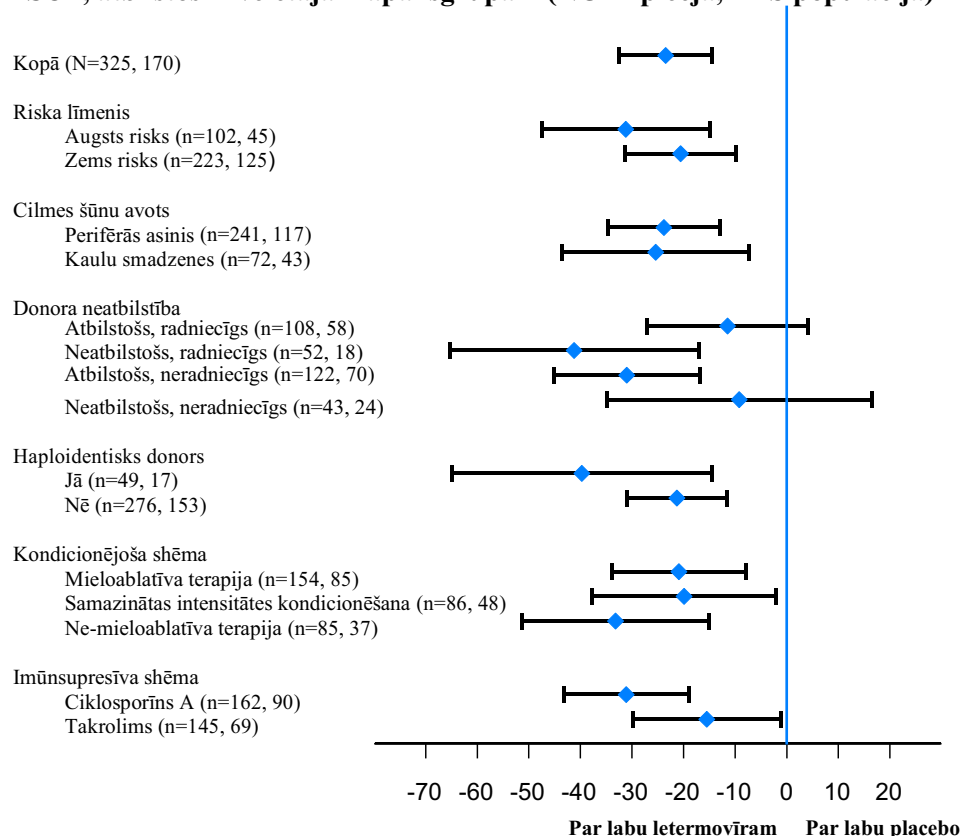
1. attēls. P001: Kaplan-Meier laika līkne līdz CMV PET uzsākšanai vai mērķorgāna CMV infekcijai laikā līdz 24. pēctransplantācijas nedēļai HSCT recipientiem (FAS populācija)



Letermovīra un placebo grupā netika novērota atšķirīga transplantātu iedzīvošanās sastopamība vai atšķirīgs laiks līdz transplantāta iedzīvošanās brīdim.

Visās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar zemu un augstu CMV reaktivācijas risku, kondicionēšanas shēmu un vienlaicīgas imūnsupresīvas terapijas saņēmējiem, letermovīra efektivitāte konsekventi bija labāka (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. P001: Metaanalīzes amplitūdu diagramma, kurā redzams anti-CMV PET uzsākušo pētāmo personu un personu ar mērķorgāna CMV infekciju īpatsvars laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT, atbilstoši izvēlētajām apakšgrupām (NC=F pieeja, FAS populācija)



Atšķirība starp letermovīru un placebo (%) un 95 % TI

NC = F, nepabeigta piedalīšanās = neveiksme. Saskaņā ar NC = F pieeju ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai pēc transplantācijas vai ja 24. nedēļā nebija zināms ārstēšanas iznākums.

Pētījums P040 – profilakse no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT
 Letermovīra profilakses pagarināšanas efektivitāte uz laiku no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT pacientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P040) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēnās HSCT recipientiem [R+]. Piemērotie dalībnieki, kas bija pabeiguši profilaktisko letermovīra kursu līdz ~100 dienām pēc HSCT, tika randomizēti attiecībā 2:1 letermovīra vai placebo lietošanai laikā no 14. nedēļas līdz 28. nedēļai pēc HSCT. Primārais efektivitātes kritērijs pētījuma dalībniekiem tika novērots līdz 28. nedēļai pēc HSCT, bet dalībnieku novērošana pēc terapijas pārtraukšanas tika turpināta līdz 48. nedēļai pēc HSCT.

No 218 dalībniekiem, kas saņēma terapiju, 144 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 74 dalībnieki - placebo. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20 līdz 74 gadi); 62 % bija vīrieši; 79 % bija baltās rases, 11 % bija aziāti, 2 % bija melnās rases, bet 10 % bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Biežākie transplantācijas iemesli bija akūta mieloleikoze (42 %), akūta limfoleikoze (15 %) un mielodisplastiskais sindroms (11 %).

Iestājoties pētījumā, visiem dalībniekiem bija vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktori un 64 % dalībnieku bija divi vai vairāk riska faktori. Riska faktori bija šādi: HLA radniecīgs (brālis vai māsa) donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no trīs HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B vai -DR); haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no četriem HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B, -C vai -DRB1); nabas saites asiņu izmantošana par cilmesšūnu avotu; *ex vivo* no T limfocītiem attīrītu transplantātu izmantošana; antitimocītu globulīna ievadīšana; alemtuzumaba ievadīšana; prednizona (vai ekvivalenta līdzekļa) sistēmiska lietošana devā, kas bija ≥ 1 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P040 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 28. nedēļai pēc *HSCT*. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās mērķorgānā vai anti-CMV PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli. Tika izmantota novērotās terapijas neveiksmes (*Observed Failure; OF*) pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kuriem radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas ar virēmiju priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā, tika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīra efektivitāte bija pārāka nekā placebo, kā redzams 5. tabulā. Aprēķinātā atšķirība starp terapijas grupām bija -16,1 % un statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība = 0,0005). Visās apakšgrupās pēc dalībnieku demogrāfiskajiem raksturlielumiem (vecums, dzimums, rase) un vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktoriem efektivitāte pastāvīgi liecināja par labu letermovīra lietošanai.

4. tabula. P040 – efektivitātes rezultāti *HSCT* recipientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku (*OF* pieeja, *FAS* populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dienas lietots letermovīrs) (N=74) n (%)
Neveiksmīga terapija*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klīniski nozīmīga CMV infekcija laikā līdz 28. nedēļai†	2 (1,4)	13 (17,6)
PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV slimība mērķorgānā	1 (0,7)	2 (2,7)
Ar CMV virēmiju izstājies no pētījuma pirms 28. nedēļas	2 (1,4)	1 (1,4)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) – placebo (~100 dienas lietots letermovīrs))‡		
Atšķirība (95 % TI) p vērtība	-16,1 (-25,8; -6,5) 0,0005	
* Neveiksmīgās terapijas kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un balstītas uz kategoriju hierarhiju sakārtotā sarakstā. † Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimība mērķorgānā (pierādīta vai ticama) vai PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli. ‡ 95 % ticamības intervāli un p vērtības procentuālā atbildes reakciju skaita atšķirībām starp terapijas grupām tika aprēķinātas, izmantojot pēc stratas koriģēto Mentela-Hensela (<i>Mantel-Haenszel</i>) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (haploidentisks donors – jā vai nē). Statistiski nozīmīgas atšķirības deklarēšanai tika izmantota vienpusēja p vērtība ≤ 0,0249. Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (<i>OF</i>) pieeja. Izmantojot <i>OF</i> pieeju, neveiksmīgas terapijas gadījumi bija definēti kā visi dalībnieki, kuriem laikā no 14. nedēļas (~100 dienām) līdz 28. nedēļai (~200 dienām) pēc <i>HSCT</i> radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas šai laikā ar CMV virēmiju priekšlaicīgi izstājās no pētījuma. N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā. n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakškategorijā.		

Pētījums P002 – pieauguši CMV seronegatīvi nieres transplantāta recipienti no CMV seropozitīva donora [D+/R-]

Lai profilaktisku letermovīra lietošanu novērtētu kā CMV slimības profilakses stratēģiju nieres transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, ar aktīvām zālēm kontrolētā, vismaz līdzvērtības 3. fāzes klīniskajā pētījumā (P002), kurā piedalījās pieaugušie nieres transplantāta recipienti ar augstu risku [D+/R-]. Dalībnieki attiecībā 1:1 tika

randomizēti iedalīti grupās terapijai ar letermovīru vai valganciklovīru. Letermovīrs tika lietots kopā ar aciklovīru. Valganciklovīrs tika lietots kopā ar aciklovīra placebo. Randomizētā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas vai nelietošanas indukcijas terapijas laikā. Letermovīra vai valganciklovīra lietošana tika sākta laikā no 0. līdz 7. dienai pēc nieru transplantācijas un turpināta līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas. Dalībnieki tika novēroti līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas.

No terapiju saņēmušajiem 589 dalībniekiem 292 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 297 dalībnieki - valganciklovīru. Vecuma mediāna bija 51 gads (diapazons: 18 līdz 82 gadi); 72 % bija vīrieši; 84 % bija baltās rases, 2 % bija aziāti, 9 % bija melnās rases, 17 % bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi; 60 % dalībnieki nieri saņēma no miruša donora. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija iedzimta cistiskā nieru slimība (17 %), hipertensija (16 %) un cukura diabēts/diabētiska nefropātija (14 %).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P002 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija CMV slimības (CMV slimība mērķorgānā vai CMV sindroms, ko apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja) sastopamība laikā līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas. Tika izmantota *OF* pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā vai par kuriem noteiktā laika punktā nebija datu, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru, kā redzams 5. tabulā.

5. tabula. P002: efektivitātes rezultāti nieru transplantāta recipientiem (*OF* pieeja, *FAS* populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (N=289) n (%)	Valganciklovīrs (N=297) n (%)
CMV slimība* laikā līdz 52. nedēļai	30 (10,4)	35 (11,8)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (Letermovīrs-Valganciklovīrs) [†] Atšķirība (95 % TI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* CMV slimības gadījumus apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja.

[†] 95 % ticamības intervāli atbildes reakciju procentuālā skaita atšķirībai starp terapijas grupām tika aprēķināti, izmantojot pēc stratas koriģētu Mentela-Hensela (*Mantel-Haenszel*) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošana/nelietošana indukcijas terapijas laikā).

[‡] Balstoties uz vismaz līdzvērtības robežu 10 %, letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru.

Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (*OF*) pieeja. Izmantojot *OF* pieeju, dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi izstājās no pētījuma, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Piezīme: dalībnieki, kas bija randomizēti nonākuši letermovīra grupā, *herpes simplex* vīrusa (HSV) un *varicella-zoster* vīrusa (VZV) infekcijas profilaksei saņēma aciklovīru. Valganciklovīra grupā randomizēti iedalītie dalībnieki saņēma aciklovīra placebo.

N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā.

n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakškategoriājā.

Efektivitāte visās apakšgrupās, tai skaitā pēc dzimuma, vecuma, rases, reģiona un stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas/nelietošanas indukcijas terapijas laikā, bija līdzīga.

Pediatriskā populācija

Pētījums P030: *pediatriski pacienti allogēnās asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipienti*

Lai profilaktisku letermovīra lietošanu kā preventīvu CMV infekcijas vai slimības pasākumu novērtētu pediatriem pacientiem transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, nemaskētā, vienas grupas, 2.b. fāzes klīniskajā pētījumā (P030) pediatriem pacientiem allogēnās HSCT recipientiem. Pētījuma zāļu lietošana tika sākta pēc HSCT (0.-28. dienā pēc HSCT) un turpināta līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Pētījuma zāles tika lietotas iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija atkarīga no vecuma, ķermeņa masas un zāļu formas.

Ārstēto 63 pētāmo personu grupā 8 pacienti bija vecumā no 0 līdz mazāk nekā 2 gadiem, 27 pacienti - vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, bet 28 pacienti - vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījuma sākumā 87 % pētāmo personu saņēma mieloablatīvu shēmu, 67 % - ciklosporīnu, bet 27 % - takrolimu. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija akūta mieloleikoze (18 %) un aplastiskā anēmija (10 %) kopējā populācijā un kombinēts imūndeficīts (37,5 %) un pārmantota hemofagocītiska limfohistiocitoze (25,0 %) bērniem vecumā līdz 2 gadiem.

Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs

P030 efektivitātes mērķa kritēriji bija sekundāri un ietvēra klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamību laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās galaorgānā vai anti-CMV PET sākšana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un pētāmās personas klīnisko stāvokli. Klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT bija attiecīgi 7,1 % un 10,7 %.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra farmakokinētika ir raksturota pēc iekšķīgas un intravenozas ievadīšanas. Gan pēc perorālas, gan intravenozas lietošanas letermovīra iedarbības intensitāte palielinājās vairāk izteikti nekā proporcionāli devas lielumam. Ticamais mehānisms ir OATP1B1/3 piesātināšanās/autoinhibīcija. Letermovīra farmakokinētika ir raksturota arī pēc iekšķīgas un intravenozas lietošanas pieaugušiem HSCT recipientiem (skatīt 6. tabulu) un pediatriem pacientiem HSCT recipientiem (skatīt 8. un 9. tabulu), kā arī pēc iekšķīgas lietošanas pieaugušiem nierēs transplantāta recipientiem (skatīt 7. tabulu).

Veselas pieaugušas pētāmās personas

Pēc 480 mg letermovīra devu lietošanas vienreiz dienā līdzsvara koncentrācijā AUC un C_{max} ģeometriski vidējās vērtības bija attiecīgi 71 500 ng•h/ml un 13 000 ng/ml.

Letermovīrs sasniedza līdzsvara koncentrāciju 9 – 10 dienu laikā, uzkrāšanās attiecība AUC un C_{max} bija attiecīgi 1,2 un 1.

Pieauguši HSCT recipienti

Letermovīra AUC aprēķināja, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par 3. fāzes pētījuma P001 datiem (skatīt 6. tabulu). Kopējās iedarbības atšķirības dažādām terapijas shēmām nav klīniski nozīmīgas; pētījumā P001 novērotajā kopējās iedarbības diapazonā efektivitāte bija vienāda.

6. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pieaugušiem HSCT recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenozi, bez ciklosporīna	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenozi, ar ciklosporīnu	70 300 (46 200, 106 000)
* Populācijas <i>post-hoc</i> prognozes atbilstoši populācijas FK analīzei, izmantojot 3. fāzes datus.	

Pieauguši nieres transplantāta recipienti

Letermovīra AUC tika noteikta ar populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot 3. fāzes pētījuma P002 datus (skatīt 8. tabulu). Efektivitāte visā pētījumā P002 novērotās iedarbības diapazonā bija nemainīga.

7. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pieaugušiem nieres transplantāta recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas 3. fāzes populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem. Piezīme: letermovīra FK pēc intravenozas lietošanas nieres transplantāta recipientiem netika pētīta; taču prognozētā AUC pēc intravenozas ievadīšanas ir līdzīga modelī paredzētajai AUC pēc intravenozas ievadīšanas <i>HSCT</i> recipientiem (skatīt 6. tabulu).	

Uzsūkšanās

Klīniski veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīrs uzsūcās strauji, un laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T_{max}) bija no 1,5 līdz 3,0 stundām. Letermovīra koncentrācijas samazināšanās notiek divās fāzēs. Aprēķināts, ka, lietojot 480 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi bez ciklosporīna, letermovīra biopieejamība pieaugušiem *HSCT* recipientiem ir aptuveni 35 %. Aprēķināts, ka biopieejamības mainība dažādiem cilvēkiem ir aptuveni 37 %. Pēc letermovīra 480 mg devas iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā, nelietojot ciklosporīnu, pieaugušiem nieres transplantāta recipientiem aprēķinātā letermovīra biopieejamība ir aptuveni 60 %.

Ciklosporīna ietekme

Pieaugušiem *HSCT* recipientiem OATP1B inhibīcijas dēļ ciklosporīna vienlaicīga lietošana paaugstināja letermovīra koncentrāciju plazmā. Aprēķināts, ka, pacientiem lietojot 240 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi kopā ar ciklosporīnu, letermovīra biopieejamība ir aptuveni 85 %.

Ja pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra ieteicamā deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs iekšķīgi jālieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem letermovīra tablešu vienreizējas 480 mg devas iekšķīga lietošana kopā ar standarta treknu un kalorijām bagātu maltīti neietekmēja kopējo iedarbību (AUC) un izraisīja letermovīra maksimālā līmeņa (C_{max}) pieaugumu par aptuveni 30 %. Letermovīra tabletes drīkst lietot iekšķīgi neatkarīgi no ēdienreizēm, kā tas ir noticis klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra granulu 240 mg devas vienreizēja iekšķīga lietošana kopā ar mīkstu ēdienu (pudiņu vai ābolu biezeni) izraisīja letermovīra kopējās iedarbības (AUC) palielināšanos par aptuveni 13 % un 20 % un letermovīra maksimālās koncentrācijas (C_{max}) palielināšanos par aptuveni 25 % un 33 %. Letermovīra granulas drīkst lietot ar mīkstu ēdienu, kā tas tika darīts pediatrikajā klīniskajā pētījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, aprēķināts, ka vidējais līdzsvara koncentrācijas izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem ir 45,5 l.

In vitro letermovīrs plaši (98,2 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, neatkarīgi no vērtētā koncentrācijas diapazona (3 līdz 100 mg/l). Zināms piesātinājums tika novērots zemākās

koncentrācijās. Letermovīra attiecība starp asinīm un plazmu ir 0,56, un tā nav atkarīga no *in vitro* novērtētā koncentrācijas diapazona (0,1 – 10 mg/l).

Preklīniskos izkļiedes pētījumos letermovīrs tiek izkļiedēts orgānos un audos, augstākā koncentrācija novērojama kuņģa-zarnu traktā, žultsvados un aknās, zema koncentrācija konstatējama galvas smadzenēs.

Biotransformācija

Lielākā daļa ar letermovīru saistītās vielas plazmā ir nemainīts pamatsavienojums (96,6%). Plazmā nozīmīgi metabolīti nav konstatēti. Letermovīrs daļēji tiek eliminēts glikuronidācijas veidā, ko pastarpina UGT1A1/1A3.

Eliminācija

Ievadot veselām pieaugušām pētāmām personām intravenozi 480 mg letermovīra, tā vidējais šķīstamais terminālais pusperiods ir aptuveni 12 stundas. Letermovīra galvenie eliminācijas ceļi ir ekskrecija kopā ar žulti, kā arī tieša glikuronizēšanās. Šis process ir saistīts ar aknu transportproteīnu OATP1B1 un 3 mediēto aktīvo izvadīšanu, kam seko UGT1A1/3 katalizēta glikuronizēšanās.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pēc 480 mg devas intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem letermovīra šķīstamais klīrensa ātrums līdzsvara koncentrācijā saskaņā ar aprēķiniem ir 4,84 l/h. Dažādiem pacientiem aprēķinātās klīrensa ātruma atšķirības ir 24,6 % diapazonā.

Ekskrecija

Pēc radioloģiski iezīmēta letermovīra iekšķīgas lietošanas 93,3 % radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos. Lielākā daļa letermovīra tika izvadīta nemainīta pamatsavienojuma veidā kopā ar žulti, neliels daudzums (6 % devas) tika izvadīts acilglikuronīda metabolīta veidā izkārnījumos. Acilglikuronīds ir nestabils izkārnījumos. Ar urīnu tika izvadīts neliels daudzums letermovīra (< 2 % no devas).

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-B], 7-9 vērtējumpunkti) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-C], 10-15 vērtējumpunkti) aknu darbības traucējumiem nesaistītā letermovīra AUC bija attiecīgi aptuveni par 81 % un 4 reizes lielāks, nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas.

Izteikta nesaistītā letermovīra kopējās iedarbības palielināšanās ir paredzama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kopā ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskais pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Nesaistītā letermovīra AUC pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (aGFĀ 31,0-56,8 ml/min/1,73 m²) un smagiem (aGFĀ 11,9–28,1 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem AUC bija aptuveni par 115 un par 81 % lielāks nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu dēļ neuzskata par klīniski nozīmīgām. Personas ar NSTS nav pētītas.

Pēc nieres transplantācijas (P002)

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pieaugušiem dalībniekiem ar viegliem (CrCl no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl no ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem letermovīra AUC bija aptuveni par 12 %, 27 % un 35 % lielāks nekā pieaugušiem dalībniekiem ar CrCl ≥ 90 ml/min. Šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski būtiskām.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par pieaugušiem veselīgiem brīvprātīgajiem, aprēķināts, ka letermovīra AUC pētāmām personām ar ķermeņa masu 80-100 kg ir par 18,7 % mazāks nekā pētāmām personām, kuru ķermeņa masa ir 67 kg. Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi par pieaugušiem nieres transplantāta recipientiem (P002), pacientiem ar ķermeņa masu > 80 kg letermovīra AUC ir par 26 % mazāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 80 kg. Šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas.

Rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par pieaugušām veselām pētāmām personām, aprēķināts, ka letermovīra AUC aziātiem ir par 33,2 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Šī pārmaiņa nav klīniski nozīmīga.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, letermovīra farmakokinētika pieaugušām sievietēm un pieaugušiem vīriešiem neatšķiras.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, vecums letermovīra farmakokinētiku neietekmē. Ņemot vērā vecumu, deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Letermovīra AUC pediātriskiem pacientiem vecuma *HSCT* recipientiem tika noteikts, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par pētījumā P030 iegūtajiem FK datiem (skatīt 8. un 9. tabulu). Pediātriskiem pacientiem *HSCT* recipientiem dažādās ķermeņa masas grupās ekspozīcija atrodas atsauces iedarbības diapazonā, kāda panākta pieaugušiem *HSCT* recipientiem (skatīt 6. tabulu).

8. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediātriskiem pacientiem *HSCT* recipientiem pēc letermovīra iekšķīgas lietošanas

Ķermeņa masa	Iekšķīgi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Iekšķīgi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	39 100 (18 700–81 300)	240 mg	49 100 (23 200–104 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	38 900 (20 200–74 300)	120 mg	51 000 (26 600–98 200)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	120 mg	32 000 (16 700–59 300)	60 mg	41 600 (22 300–81 100)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200–55 000)	40 mg	39 000 (20 600–72 000)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediātriskiem pacientiem <i>HSCT</i> recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

9. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediatriem pacientiem HSCT recipientiem pēc letermovīra intravenozas ievadīšanas

Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Intravenozi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	111 000 (55 700–218 000)	240 mg	59 800 (28 400–120 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	57 200 (29 700–113 000)	120 mg	61 100 (29 900–121 000)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg	46 000 (24 300–83 900)	60 mg	49 200 (25 800–93 800)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300–81 000)	40 mg	45 900 (24 900–82 200)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediatriem pacientiem HSCT recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Neatgriezenisku toksisku ietekmi uz sēkliniekiem konstatēja vienīgi žurkām, ja sistēmiskā kopējā iedarbība (AUC) ≥ 3 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot cilvēkam ieteicamo devu (RHD; *recommended human dose*). Šai toksicitātei bija raksturīga sēklas kanāliņu deģenerācija un oligospermija, šūnu bojāeja sēklinieku piedēkļos, kā arī samazināta sēklinieku un to piedēkļu masa. Netika novērota toksiska ietekme uz žurku sēkliniekiem. Toksisku ietekmi uz sēkliniekiem nenovēroja pelēm un pērtiņiem, lietojot lielākās pārbaudītās devas, kad kopējā iedarbība ir attiecīgi līdz 4 un 2 reizēm lielāka nekā kopējā iedarbība cilvēkiem, lietojot RHD. Nozīme attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Kancerogēneze

Sešus mēnešus ilgā iekšķīgi lietota letermovīra kancerogenitātes pētījumā ar RasH2 transgēnām (Tg.RasH2) pelēm netika iegūti pierādījumi par cilvēkam būtisku onkoģenēzi pat lielākajā lietotajā devā, t.i., 150 mg/kg/dienā tēviņiem un 300 mg/kg/dienā mātītēm.

Mutaģenēze

In vitro un *in vivo* testu sērijā, tai skaitā mikrobu mutagēneses testos, hromosomu aberācijas testos Ķīnas kāmju olnīcu šūnās un *in vivo* peļu kodoliņu pētījumā letermovīrs nebija genotoksisks.

Reproduktīvā funkcija

Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumos žurkām letermovīrs neietekmēja mātīšu fertilitāti. Žurku tēviņiem pazeminātu spermas koncentrāciju, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un samazinātu fertilitāti novēroja, kad kopējā sistēmiskā iedarbība ≥ 3 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek sasniegts, lietojot RHD (skatīt “Vispārējā toksicitāte”).

Pērtiņiem, kuriem ievadīja letermovīru, nekonstatēja pierādījumus par toksisku ietekmi uz sēkliniekiem, pamatojoties uz histopatoloģisko novērtējumu, sēklinieku lieluma mērījumiem, hormonu (folikulstimulējošā hormona, B inhibīna un testosterona) asins analīzēm, kā arī spermas (spermatozoīdu skaita, kustīguma un morfoloģijas) novērtējumu, kad kopējā sistēmiskā iedarbība aptuveni 2 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek konstatēts, lietojot RHD).

Attīstība

Toksisku ietekmi uz žurku mātītēm (tai skaitā samazinātu ķermeņa masas pieaugumu) konstatēja, lietojot 250 mg/kg dienā (aptuveni 11 reizi pārsniedz AUC, kāds konstatējams, lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos, nedaudz tūskainus augļus un palielinātu saīsinātas nabas saites, kā arī mugurkaula skriemeļu, ribu un iegurnā kaulu izmaiņu un anomāliju sastopamību. Lietojot devu 50 mg/kg dienā (kas aptuveni 2,5 reizes pārsniedz AUC, kāds tiek konstatēts, lietojot RHD), nekonstatēja ietekmi uz mātīti vai attīstību.

Toksisku ietekmi uz trušu mātītēm (tai skaitā mirstību un abortus) konstatēja, lietojot 225 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes lielāks AUC, nekā lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja palielinātu mugurkaula skriemeļu un ribu anomāliju un izmaiņu sastopamību.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā letermovīru lietoja iekšķīgi grūsnām žurkām. Līdz pat lielākajai pārbaudītajai kopējai iedarbībai (AUC 2 reizes lielāks, nekā lietojot RHD) nekonstatēja toksisku ietekmi uz attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons (E1201)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (tikai 480 mg tabletēm) (E172)
Karnaubvasks (E903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumi ar 28x1 tabletēm poliamīda/alumīnija/PVH - alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018.gada 8. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022.gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

PREVYMIS 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PREVYMIS 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 240 mg (12 ml flakonā) letermovīra (*letermovir*).

Katrā ml ir 20 mg letermovīra.

PREVYMIS 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 480 mg (24 ml flakonā) letermovīra (*letermovir*).

Katrā ml ir 20 mg letermovīra.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 23 mg (1 mmol) nātrija katrā 240 mg flakonā.

Šīs zāles satur 46 mg (2 mmol) nātrija katrā 480 mg flakonā.

Katrs šo zāļu 240 mg flakons satur 1 800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna).

Katrs šo zāļu 480 mg flakons satur 3 600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna).

Sīkāku informāciju skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums

pH no 7 līdz 8

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PREVYMIS ir paredzēts citomegalovīrusa (CMV) reaktivācijas un slimības profilaksei pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg, kuri ir CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta (*HSCT; hematopoietic stem cell transplant*) recipienti [R+].

PREVYMIS ir paredzēts CMV slimības profilaksei CMV seronegatīviem pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kas ir saņēmuši nieru transplantātu no CMV seropozitīva donora [D+/R-].

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pretvīrusu līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Letermovīra lietošana jāuzsāk ārstam ar pieredzi pacientu, kam veikta allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai nieru transplantācija, ārstēšanā.

Devas

Letermovīrs ir pieejams arī iekšķīgai lietošanai (240 mg un 480 mg apvalkotās tabletes un 20 mg un 120 mg granulu paciņā).

Letermovīra tabletes, granulas paciņā un koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst savstarpēji aizstāt pēc ārsta ieskatiem. Savstarpēji aizstājot iekšķīgi un intravenozi lietojamās zāļu formas, pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg var būt jāpielāgo deva. Informāciju par devām skatīt letermovīra apvalkoto tablešu vai letermovīragranulu paciņu zāļu aprakstā.

HSCT

Letermovīra lietošana ir jāsāk pēc HSCT. Letermovīra lietošanu drīkst sākt transplantācijas dienā, bet tā jāsāk ne vēlāk kā 28 dienas pēc HSCT. Letermovīra lietošanu drīkst sākt pirms vai pēc transplantāta iedzīvošanās. Profilaktiska letermovīra lietošana ir jāturpina 100 dienas pēc HSCT.

Ilgāka letermovīra profilaktiska lietošana vairāk nekā 100 dienas pēc HSCT var sniegt ieguvumu dažiem pacientiem, kuriem ir augsts vēlīnas CMV reaktivācijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Letermovīra drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 200 dienas, klīniskajos pētījumos nav pētīta.

Pieaugušie un pediatriem pacienti ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti
Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā.

Devas pielāgošana pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Pediatriem pacienti ar ķermeņa masu līdz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Letermovīra ieteicamā deva pediatriem pacientiem kuru ķermeņa masa ir līdz 30 kg ir norādīta 1. tabulā (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Letermovīrs ir jālieto vienu reizi dienā.

Devas pielāgošana pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīrs intravenozi tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva nav jāpielāgo, kā redzams 1. tabulā (skatīt arī 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Letermovīra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ieteicamā deva pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, lietojot kopā ar ciklosporīnu vai bez ciklosporīna

Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā dienas deva kopā ar ciklosporīnu vai bez tā
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg

Nieres transplantācija

Letermovīra lietošana jāsāk transplantācijas dienā, bet ne vēlāk kā 7 dienas pēc nieru transplantācijas un jāturpina 200 dienas pēc transplantācijas.

Pieaugušie un pediatriem pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir veikta nieru transplantācija

Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā.

Devas pielāgošana pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir veikta nieru transplantācija

Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jāievada pacientam pēc iespējas drīzāk. Ja ir pienācis nākamās devas ievadīšanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un atgriezieties pie regulārās dozēšanas shēmas. Nedubultojiet nākamo devu un neievadiet par parakstīto lielāku devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma dēļ letermovīra deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vieglu (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) līdz vidēji smagu (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumu gadījumā letermovīra deva nav jāpielāgo. Letermovīru nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgi aknu un nieru darbības traucējumi

Letermovīrs nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi un vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem letermovīra devas pielāgošana nav jāiesaka. Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) neatkarīgi no tā, vai viņiem tiek veikta dialīze. Efektivitāte un drošums pacientiem ar NSTS nav pierādīts.

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur hidroksipropilbetadeksu (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 50 ml/min vai maziem bērniem (vecumā līdz 2 gadiem), kuri saņem PREVYMIS var notikt hidroksipropilbetadeksa uzkrāšanās. Šiem pacientiem stingri jākontrolē kreatinīna līmenis serumā.

Pediatriskā populācija

Ja iespējams, intravenozās ievadīšanas ilgumam nevajadzētu pārsniegt 4 nedēļas.

Letermovīra drošums un efektivitāte, lietojot HSCT pacientiem ar ķermeņa masu līdz 5 kg, vai nieru transplantāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg nav pierādīta. Dati nav pieejami. Farmakokinētiskā/ farmakodinamsiskā ekstrapolācija nevar pamatot nekādus ieteikumus par devām nieru transplanāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

Letermovīra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas ir jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Atšķaidītais letermovīra šķīdums jāievada caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu poliētersulfona (PES) filtru. Neievadīt atšķaidīto šķīdumu caur citiem filtriem, kā tikai caur sterilu infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru.

Letermovīrs jāievada vienīgi intravenozas infūzijas veidā

Pēc atšķaidīšanas letermovīrs jāievada intravenozas infūzijas veidā caur perifēru vai centrālu venozo katetru aptuveni 60 minūšu laikā. Ir jāievada viss intravenozā maisa saturs.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar pimoziņu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar melnā grauda alkaloīdiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu:

- Dabigatrāna, atorvastatīna, simvastatīna, rosuvastatīna vai pitavastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CMV DNS kontrole HSCT recipientiem

Letermovīra drošums un efektivitāte pacientiem pēc HSCT procedūras ar negatīvu CMV DNS testa rezultātu pirms profilakses uzsākšanas ir pierādīta 3. fāzes pētījumā (P001). CMV DNS tika kontrolēta katru nedēļu, līdz 14. nedēļai pēc transplantācijas, pēc tam reizi divās nedēļās, līdz 24. nedēļai pēc transplantācijas. Ja CMV DNS līmenis asinīs bija klīniski nozīmīgs vai attīstījās slimība, letermovīra profilaktiskā lietošana tika pārtraukta un sāka aprūpes standartam atbilstoša apsteidzoša terapija (*pre-emptive therapy*, PET) vai ārstēšana. Pacientiem, kuri uzsāka letermovīra profilaktisko lietošanu un kuru sākotnējā CMV DNS testa rezultāti pēc tam izrādījās pozitīvi, profilaksi varēja turpināt, ja viņi neatbilda PET kritērijiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību vai samazināta terapeitiskā efekta risks zāļu mijiedarbības dēļ

Lietojot vienlaicīgi letermovīru un noteiktas zāles, var rasties zināma vai iespējama nozīmīga zāļu mijiedarbība, kas dažos gadījumos var izraisīt:

- iespējams, klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības izteiktākas vienlaicīgi lietoto zāļu vai letermovīra iedarbības dēļ;
- nozīmīgu vienlaicīgi lietoto zāļu plazmas koncentrācijas pazemināšanos, kā rezultātā var samazināties vienlaicīgi lietoto zāļu terapeitiskais efekts.

2. tabulā skatīt norādījumus par to, kā novērst vai ārstēt šo zināmo vai potenciāli nozīmīgo zāļu mijiedarbību, kā arī ieteikumus par devām (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Letermovīrs piesardzīgi jālieto kopā ar zālēm, kas ir CYP3A substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanils, fentanils un hinidīns), jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var paaugstināties CYP3A substrātu koncentrācija plazmā. Ieteicama stingra uzraudzība un/vai vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīna, takrolīma un sirolīma lietošanu parasti iesaka rūpīgāk kontrolēt pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā arī pēc tam, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Letermovīrs ir mērens enzīmu un transportproteīnu induktors. Inducēšana var izraisīt dažu metabolizēto un transportēto zāļu koncentrācijas plazmā samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ ir ieteicama vorikonazola terapeitiska kontrole (*therapeutic drug monitoring* – TDM). Dabigatrāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ.

Letermovīrs var palielināt OATP1B1/3 transportēto zāļu, piemēram, daudzu statīnu, koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. tabulu).

Ievadīšana caur sterilu infūzijas sistēmā integrētu 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru.

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai var saturēt dažas, ar zālēm saistītas, sīkas caurspīdīgas vai baltas daļiņas. Atšķaidītais PREVYMIS šķīdums vienmēr jāievada caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru, neskatoties uz to, vai šīs, ar zālēm saistītās daļiņas, ir redzamas flakonā vai atšķaidītajā šķīdumā (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Nātrijs

Šīs zāles satur 23 mg (atbilst 1 mmol) nātrija vienā 240 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,15% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Šīs zāles satur 46 mg (atbilst 2 mmol) nātrija vienā 480 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2,30% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Ciklodekstrīns

Šīs zāles satur 300 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā 40 mg devā.

Šīs zāles satur 450 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā 60 mg devā.

Šīs zāles satur 900 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā 120 mg devā.

Šīs zāles satur 1 800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā 240 mg devā.

Šīs zāles satur 3 600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā 480 mg devā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vispārīga informācija par iedarbības atšķirībām atkarībā no konkrētās letermovīra terapijas shēmas

-Paredzamā letermovīra iedarbība plazmā atšķiras atkarībā no izmantotās devu shēmas (skatīt tabulu 5.2. apakšpunktā). Tādēļ letermovīra mijiedarbības ar zālēm klīniskās sekas būs atkarīgas no tā, kura letermovīra shēma tiek lietota un vai letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu.

-Ciklosporīna un letermovīra kombinācija var izraisīt izteiktāku vai papildu iedarbību uz vienlaicīgi lietotajām zālēm, salīdzinot ar atsevišķi lietotu letermovīru (skatīt 2. tabulu).

Citu zāļu ietekme uz letermovīru

Letermovīra eliminācijas mehānisms *in vivo* ir ekskrēcija kopā ar žulti un glikuronizēšanās. Šo mehānismu relatīvā loma nav zināma. Abos eliminācijas mehānismos ietilpst aktīva uzņemšana hepatocītos, ko pastarpina aknās esošie aktīvie transportproteīni OATP1B1/3. Pēc uzņemšanas letermovīra glikuronizēšanos pastarpina UGT1A1 un 3. Letermovīrs acīm redzot ir pakļauts arī P-gp un BCRP aktīvā transporta izvadīšanai aknās un zarnās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles metabolizējošo enzīmu vai transportproteīnu induktori

Letermovīra lietošana (ar ciklosporīnu vai bez tā) vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem transportproteīnu (piemēram, P-gp) un/vai enzīmu (piemēram, UGT) induktoriem nav ieteicama, jo tādā gadījumā letermovīra kopējā iedarbība var būt vājāka par terapeitisko (skatīt 2. tabulu).

-Spēcīgi induktori ir, piemēram, rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, , rifabutīns un fenobarbitāls.
-Vidēji spēcīgi induktori ir, piemēram, tioridazīns, modafinils, ritonavīrs, lopinavīrs, efavirenzs un etravirīns.

Rifampicīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā letermovīra koncentrācija plazmā sākotnēji palielinājās (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas dēļ), kas nav klīniski nozīmīgi, un, turpinot vienlaicīgu ritonavīra lietošanu, tam sekoja letermovīra koncentrācijas plazmā klīniski nozīmīga samazināšanās (P-gp/UGT indukcijas dēļ) (skatīt 2. tabulu).

Citu zāļu papildu iedarbība uz letermovīru, kas ir būtiska kombinējot ar ciklosporīnu

OATP1B1 vai 3 inhibitori

Letermovīra lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitori, var izraisīt letermovīra koncentrācijas paaugstināšanos plazmā. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru), pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg ieteicamā letermovīra deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 2. tabulu, kā arī 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs intravenozi jālieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva nav jāpielāgo (skatīt 2. tabulu, kā arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, ja citi OATP1B1/3 inhibitori tiek pievienoti letermovīram kombinācijā ar ciklosporīnu.

-OATP1B1 inhibitori ir, piemēram, gemfibrozils, eritromicīns, klaritromicīns un vairāki proteāžu inhibitori (atazanavīrs, simeprevīrs).

P-gp/BCRP inhibitori

In vitro iegūtie rezultāti norāda, ka letermovīrs ir P-gp/BCRP substrāts. Ar itrakonazola izraisīto P-gp/BCRP inhibīciju saistītās letermovīra koncentrācijas plazmā pārmaiņas nebija klīniski nozīmīgas.

Letermovīra ietekme uz citām zālēm

Zāles, kas tiek eliminētas metabolisma ceļā vai kuras ietekmē aktīvais transports

Letermovīrs ir vispārējs enzīmu un transportproteīnu induktors *in vivo*. Ja vien konkrētais enzīms vai transportproteīns netiek arī inhibēti (skatīt tālāk tekstā), ir gaidāma indukcija. Tādēļ letermovīrs var izraisīt vienlaikus lietoto galvenokārt ar metabolisma vai aktīvā transporta starpniecību eliminēto zāļu iedarbības plazmā un efektivitātes samazināšanos. Indukcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Sagaidāms, ka pilna indukcija iestāsies pēc letermovīra terapijas 10-14 dienām. Laiks, kas nepieciešams konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā.

Letermovīrs *in vitro* ir CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 un OAT3 inhibitors *in vivo* būtiskās koncentrācijās. Ir pieejami *in vivo* pētījumi par kopējo ietekmi uz CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 papildus CYP2C19. Kopējā iedarbība uz citiem uzskaitītajiem enzīmiem un transportproteīniem nav zināma. Sīkāka informācija ir sniegta tālāk tekstā.

Nav zināms, vai letermovīrs var ietekmēt piperacilīna/tazobaktāma, amfotericīna B un mikafungīna iedarbību. Iespējamā mijiedarbība starp letermovīru un šīm zālēm nav pētīta. Teorētiski ir iespējams, ka iedarbība samazināsies indukcijas rezultātā, bet šī efekta apjoms un līdz ar to arī klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

Zāles, ko metabolizē CYP3A

In vivo letermovīrs ir mērens CYP3A inhibitors. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar perorāli lietojamu midazolāmu (CYP3A substrātu), midazolāma koncentrācija plazmā paaugstinās 2-3 reizes.

Letermovīra vienlaicīgas lietošanas gadījumā var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu koncentrācija plazmā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

-Šādas zāles ir, piemēram, daži imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms), HMG-CoA reduktāzes inhibitori un amiodarons (skatīt 2. tabulu). Pimozīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A inhibīcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns.

No laika atkarīgas inhibīcijas un vienlaicīgas indukcijas rezultātā enzīmu kopējā inhibējošā iedarbība var tikt sasniegta tikai pēc 10-14 dienām. Konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai nepieciešamais laiks ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā. Kad terapija tiek pabeigta, būs nepieciešamas 10-14 dienas, lai izzustu inhibējošais efekts. Ja tiek īstenota kontrole, tā ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas un beigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu), kā arī gadījumos, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Zāles, kuras transportē OATP1B1/3

Letermovīrs ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitors. Lietojot letermovīru, var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir OATP1B1/3 substrāti, koncentrācija plazmā.

-Šādas zāles ir, piemēram, HMG-CoA reduktāzes inhibitori, feksofenadīns, repaglinīds un gliburīds (skatīt 2. tabulu). Salīdzinot letermovīra shēmu, kurā ciklosporīns neietilpst, iedarbība pēc intravenozas lietošanas ir izteiktāka nekā pēc perorālas letermovīra lietošanas.

OATP1B1/3 inhibējošā iedarbība uz vienlaicīgi lietotajām zālēm visticamāk ir intensīvāka, ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru). Tas ir jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar OATP1B1/3 substrātu laikā.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9 un/vai CYP2C19

Letermovīra lietošana vienlaikus ar vorikonazolu (CYP2C19 substrāts) izraisa plazmā esošā vorikonazola koncentrācijas būtisku samazināšanos, un tas norāda, ka letermovīrs ir CYP2C9 induktors. CYP2C9, iespējams, arī tiks inducēts. Letermovīrs var samazināt CYP2C9 un/vai CYP2C19 substrātu iedarbību, kā rezultāts var būt subterapeitisks līmenis.

-Šādas zāles ir, piemēram, varfarīns, vorikonazols, diazepāms, lansoprazols, omeprazols, esomeprazols, pantoprazols, tilidīns un tolbutamīns (skatīt 2. tabulu).

Paredzams, ka iedarbība būs mazāk izteikta, lietojot perorālu letermovīru bez ciklosporīna, nekā lietojot intravenozu letermovīru ar ciklosporīnu vai bez tā vai perorālu letermovīru ar ciklosporīnu. Tas jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar CYP2C9 vai CYP2C19 substrātu laikā. Skatīt arī vispārīgo informāciju par inducēšanu iepriekš tekstā, lai uzzinātu par mijiedarbības attīstības laiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C8

In vitro letermovīrs inhibē CYP2C8, bet tas var arī inducēt CYP2C8 atkarībā no inducēšanas potenciāla. Kopējā iedarbība *in vivo* nav zināma.

-Zāles, kuras eliminē galvenokārt CYP2C8, ir, piemēram, repaglinīds (skatīt 2. tabulu). Repaglinīda un letermovīra vienlaicīga lietošana neatkarīgi no tā, vai tiek lietots ciklosporīns, nav ieteicama.

Zāles, ko zarnās transportē P-gp

Letermovīrs ir zarnu P-gp induktors. Letermovīra lietošanas rezultāts var būt klīniski nozīmīga vienlaicīgi lietoto zāļu, kuras zarnās nozīmīgā mērā transportē P-gp, koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šādas zāles ir, piemēram, dabigatrans un sofosbuvīrs.

Zāles, kuras metabolizē CYP2B6 un UGT1A1 vai transportē BCRP vai OATP2B1

Letermovīrs ir vispārējs induktors *in vivo*, taču ir novērots, ka tas inhibē CYP2B6 un UGT1A1, un to transportē BCRP un OATP2B1 *in vitro*. Kopējais efekts *in vivo* nav zināms. Tādēļ zāļu, kas ir šo enzīmu vai transportproteīnu substrāti, koncentrācija plazmā var palielināties vai samazināties, ja šīs zāles lieto kopā ar letermovīru. Var būt ieteicama papildus kontrole; skatīt informācijā par šo zāļu lietošanu.

-CYP2B6 metabolizētas zāles ir, piemēram, bupropions.

-UGT1A1 metabolizētas zāles ir, piemēram, raltegravīrs un dolutegravīrs.

- BCRP transportētas zāles ir, piemēram, rosuvastatīns un sulfasalazīns.
- OATP2B1 transportētas zāles ir, piemēram, celiprolols.

Zāles, ko transportē nieru transportproteīns OAT3

In vitro dati liecina, ka letermovīrs ir OAT3 inhibitors, tādēļ letermovīrs, iespējams, ir OAT3 inhibitors *in vivo*. OAT3 transportēto zāļu koncentrācija plazmā var būt palielināta.

- OAT3 transportētas zāles ir, piemēram, ciprofloksacīns, tenofovīrs, imipenēms un cilastīns.

Vispārīga informācija

Ja letermovīra lietošanas dēļ pielāgo vienlaicīgi lietoto zāļu devu, pēc letermovīra lietošanas beigām devas jāpielāgo vēlreiz. Mainot ievadīšanas veidu vai imūnsupresantu, var būt nepieciešama arī devu pielāgošana.

2. tabulā uzskaitītas pierādītas vai potenciāli klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības. Aprakstītā zāļu mijiedarbība ir pamatota ar letermovīra pētījumiem pieaugušajiem vai arī tā ir paredzamā zāļu un letermovīra mijiedarbība (skatīt 4.3., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

2. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par devu, lietojot kombinācijā ar citām zālēm. Ņemiet vērā, ka tabula nav izsmēloša, taču sniedz klīniski nozīmīgas mijiedarbības piemērus. Skatīt arī vispārīgo informāciju par zāļu mijiedarbību iepriekš tekstā.

Ja nav norādīts citādi, mijiedarbības pētījumi ir veikti, perorālu letermovīru bez ciklosporīna lietojot pieaugušajiem. Lūdzu, ņemiet vērā, ka mijiedarbības potenciāls un klīniskās sekas var atšķirties atkarībā no tā, vai letermovīrs tiek lietots perorāli vai intravenozi un vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Ja tiek mainīts ievadīšanas veids vai imūnsupresants, ir vēlreiz jāpārskata ieteikumi vienlaicīgai lietošanai.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Antibiotikas		
nafcilīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Nafcilīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un nafcilīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Pretsēnīšu līdzekļi		
flukonazols (viena 400 mg deva)/letermovīrs (viena 480 mg deva)	↔ flukonazols AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovīrs AUC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Mijiedarbība līdzsvara koncentrācijā nav pētīta. Paredzams: ↔ flukonazols ↔ letermovīrs	Deva nav jāpielāgo.
itrakonazols (200 mg vienreiz dienā p.o.)/letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↔ itrakonazols AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovīrs AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Deva nav jāpielāgo.
posakonazols [‡] (viena 300 mg deva)/letermovīrs (480 mg dienā)	↔ posakonazols AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Deva nav jāpielāgo.
vorikonazols [‡] (200 mg divreiz dienā)/letermovīrs (480 mg dienā)	↓ vorikonazols AUC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 indukcija)	Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ir ieteicama vorikonazola terapeitiskā kontrole [#] . Tas ir jādara pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Rifabutīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
rifampicīns		Vairākas rifampicīna devas samazina letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un rifampicīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
(viena 600 mg deva p.o.)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(viena 600 mg deva intravenozi)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(600 mg vienreiz dienā p.o.)/ letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas un P-gp/UGT indukcijas summa)	
(600 mg vienreiz dienā p.o. (24 stundas pēc rifampicīna)) [§] / letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp/UGT indukcija)	
Antipsihotiskie līdzekļi		
tioridazīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Tioridazīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un tioridazīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Endotēlīna antagonisti		
bosentāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Bosentāns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretvīrusu līdzekļi		
aciklovīrs [‡] (viena 400 mg deva)/letermovīrs (480 mg dienā)	↔ aciklovīrs AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Deva nav jāpielāgo.
valaciklovīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ valaciklovīrs	Deva nav jāpielāgo.
Augu izcelsmes līdzekļi		
divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Divšķautņu asinszāle var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un divšķautņu asinszāles vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Zāles HIV infekcijas ārstēšanai		
efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↑ vai ↓ efavirens (CYP2B6 inhibīcija vai indukcija)	Efavirens var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
etravirīns, nevirapīns, ritonavīrs, lopinavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Šie pretvīrusu līdzekļi var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un šo pretvīrusu līdzekļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
HMG-CoA reduktāzes inhibitori		
atorvastatīns [‡] (viena 20 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ atorvastatīns AUC 3,29 (2,84, 3,82) C _{max} 2,17 (1,76, 2,67) CYP3A un OATP1B1/3 inhibīcija	Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Lietojot vienlaicīgi ar letermovīru, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā [#] . Lai gan attiecīgi pētījumi nav veikti, pēc letermovīra lietošanas vienlaikus ar ciklosporīnu ir paredzams, ka atorvastatīna koncentrācija plazmā palielināsies straujāk nekā tad, ja būs lietots tikai letermovīrs. Ja letermovīrs tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, atorvastatīns ir kontrindicēts.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
simvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (CYP3A, OATP1B1/3 inhibīcija)	Letermovīrs var būtiski paaugstināt šo statīnu koncentrācijas plazmā. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama tikai ar letermovīru nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, šo statīnu lietošana ir kontraindicēta.
fluvastatīns, pravastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt statīna koncentrāciju plazmā. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar šiem statīniem, var būt nepieciešama statīna devas samazināšana [#] . Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, pravastatīns nav ieteicams, bet, lietojot fluvastatīnu, iespējams būs jāsamazina tā deva [#] . Ir rūpīgi jākontrolē ar statīniem saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, miopātija.
Imūnsupresanti		
ciklosporīns (viena 50 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ ciklosporīns AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A inhibīcija)	Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu) un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā. Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs intravenozi jālieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadišanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē ciklosporīna koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo ciklosporīna deva [#] .
ciklosporīns (viena 200 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ letermovīrs AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 inhibīcija)	
mikofenolāta mofetils (viena 1 g deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ mikofenolskābe AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovīrs AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Deva nav jāpielāgo.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
sirolims [‡] (viena 2 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ sirolims AUC 3,40 (3,01, 3,85) C _{max} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A inhibīcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot letermovīra lietošanu, bieži jākontrolē sirolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo sirolima deva [#] . Bieža sirolima koncentrācijas kontrolēšana tiek ieteikta uzsākot vai pārtraucot ciklosporīna vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru. Kad letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par sirolima devām, kad tas tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, skatīt arī informācijā par sirolima lietošanu. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, sirolima koncentrācija var palielināties daudz vairāk, nekā lietojot tikai letermovīru.
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ takrolims AUC 2,42 (2,04, 2,88) C _{max} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo takrolima deva [#] .
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (80 mg divreiz dienā)	↔ letermovīrs AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Perorālie kontracepcijas līdzekļi		
etinilestradiols (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrels (LNG) [‡] (viena 0,15 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ EE AUC 1,42 (1,32, 1,52) C _{max} 0,89 (0,83, 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30, 1,43) C _{max} 0,95 (0,86, 1,04)	Deva nav jāpielāgo.
Citi sistēmiskas iedarbības perorālai kontracepcijai izmantoti steroīdi	Risks – ↓ kontracepcijai izmantoti steroīdi	Letermovīrs var samazināt citu perorālai kontracepcijai izmantotu steroīdu koncentrāciju, tādējādi ietekmējot to efektivitāti. Lai nodrošinātu adekvātu kontraceptīvu iedarbību, lietojot perorālu kontracepcijas līdzekli, jāizvēlas zāles, kas satur EE un LNG.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretdiabēta zāles**		
repaglinīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ vai ↓ repaglinīds (CYP2C8 indukcija, CYP2C8 un OATP1B inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt vai pazemināt repaglinīda koncentrāciju plazmā. Kopējā ietekme nav zināma. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka ciklosporīna izraisītas OATP1B papildus inhibīcijas dēļ repaglinīda koncentrācija plazmā palielināsies. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama[#].
gliburīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ gliburīds (OATP1B1/3 inhibīcija, CYP3A inhibīcija, CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var paaugstināt gliburīda koncentrāciju plazmā. Bieži kontrolēt glikozes koncentrāciju ieteicams pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadišanas veida nomaiņas. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par devām skatīt arī informācijā par gliburīda lietošanu.
Pretepilepsijas zāles (skatīt arī vispārīgo tekstu)		
karbamazepīns, fenobarbitāls	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Karbamazepīns vai fenobarbitāls var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un karbamazepīna vai fenobarbitāla vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↓ fenitoīns (CYP2C9/19 indukcija)	Fenitoīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīrs var pazemināt fenitoīna koncentrāciju plazmā. Letermovīra un fenitoīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējama darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Perorāli antikoagulanti		
varfarīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ varfarīns (CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var pazemināt varfarīna koncentrāciju plazmā. Lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar letermovīru, bieži jākontrolē starptautiskā normalizētā attiecība (INR) [#] . Kontrole ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai pārtraukta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.
dabigatrāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ dabigatrāns (zarnu P-gp indukcija)	Letermovīrs var pazemināt dabigatrāna koncentrāciju plazmā un var samazināt dabigatrāna efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas dabigatrāna lietošanas dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, dabigatrāns ir kontrindicēts.
Sedatīvie līdzekļi^{††}		
midazolāms (viena 1 mg intravenozi ievadīta deva)/ letermovīrs (240 mg p.o. vienreiz dienā)	↑ midazolāms Intravenozi: AUC 1,47 (1,37, 1,58) C _{max} 1,05 (0,94, 1,17) PO: AUC 2,25 (2,04, 2,48) C _{max} 1,72 (1,55, 1,92) (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgi lietojot letermovīru un midazolāmu, nepieciešama cieša klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Jāapsver midazolāma devas pielāgošanas nepieciešamība. [#] Midazolāma koncentrācija plazmā var paaugstināties vairāk, ja perorāls midazolāms vienlaicīgi ar letermovīru tiek ievadīts klīniskajā praksē, nevis pētījumā izmantotajās devās.
Opioīdu agonisti		
Piemēri: alfentanils, fentanils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ CYP3A metabolizēti opioīdi (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams bieži kontrolēt ar šīm zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības. Var būt jāpielāgo CYP3A metabolizētu opioīdu deva [#] (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzraudzība ir ieteicama arī, ja tiek mainīts ievadīšanas veids. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka CYP3A metabolizētu opioīdu koncentrācija plazmā paaugstināsies vairāk. Lietojot letermovīru kombinācijā ar ciklosporīnu un alfentanilu vai fentanilu, jāveic stingra klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Skatīt attiecīgo informāciju par parakstīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretaritmijas zāles		
amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ amiodarons (galvenokārt CYP3A inhibīcija un CYP2C8 inhibīcija vai indukcija)	Letermovīra lietošana var palielināt amiodarona koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicama bieža uzraudzība attiecībā uz amiodarona izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Ja amiodarons tiek lietots vienlaicīgi ar letermovīru, regulāri jākontrolē amiodarona koncentrācija.
hinidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ hinidīns (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra lietošana var paaugstināt hinidīna koncentrāciju plazmā. Lietojot letermovīru kopā ar hinidīnu, jāveic rūpīga klīniskā uzraudzība. Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu [#] .
Sirds un asinsvadu sistēmas zāles		
digoksīns [‡] (viena 0,5 mg deva)/ letermovīrs (240 mg divreiz dienā)	↔ digoksīns AUC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gp indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Protonsūkņa inhibitori		
omeprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ omeprazols (CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.
pantoprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ pantoprazols (iespējamais iemesls ir CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.
Modrību veicinoši līdzekļi		
modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Modafinils var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un modafinila vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 5 ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
* Šī tabula nav pilnīga. [†] ↓ = samazinājums, ↑ = pieaugums ↔ = nav klīniski nozīmīgu pārmaiņu ‡ Vienpusējs mijiedarbības pētījums, kurā vērtēta letermovīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm. § Šie ir dati par rifampicīna ietekmi uz letermovīru 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas lietošanas. # Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu.		

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par letermovīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā, kā arī sievietēm fertīlā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju, letermovīrs nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai letermovīrs izdalās cilvēka pienā.

Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka letermovīrs izdalās mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam vai zīdainim.

Par to, vai jāpārtrauc barošana ar krūti vai uz laiku/pavisam jāpārtrauc ārstēšanās ar letermovīru, jālemj, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un ārstēšanas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Žurkām nekonstatēja ietekmi uz mātīšu fertilitāti. Neatgriezenisku toksisku iedarbību uz sēkliniekiem un fertilitātes traucējumus novēroja žurku tēviņiem, bet ne peļu vai pērtiķu tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Letermovīrs var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas ar letermovīru laikā dažiem pacientiem ir ziņots par nogurumu un vertigo, kas var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Letermovīra drošuma vērtējums bija balstīts uz trīs 3. fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem.

HSCT

Pētījumā P001 565 pieauguši HSCT recipienti saņēma letermovīru vai placebo līdz

14. pēctransplantācijas nedēļai un drošumu novēroja līdz 24. pēctransplantācijas nedēļai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 1 % pētāmo personu letermovīra grupā un biežāk nekā placebo lietotājiem, bija slikta dūša (7,2 %), caureja (2,4 %) un vemšana (1,9 %). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc letermovīra lietošana, bija slikta dūša (1,6 %), vemšana (0,8 %) un sāpes vēderā (0,5 %).

Pētījumā P040 218 pieauguši HSCT recipienti saņēma letermovīru vai placebo laikā no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT, un drošums šai grupā tika novērots līdz 48. nedēļai pēc HSCT (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda letermovīra drošuma profilam pētījumā P001.

Nieres transplantācija

Pētījumā P002 292 pieauguši nieres transplantāta recipienti saņēma letermovīru līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja letermovīru klīniskos pētījumos, konstatētas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot letermovīru

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Retāk	samazināta ēstgriba
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	disgeizija, galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
Retāk	vertigo
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša, caureja, vemšana
Retāk	sāpes vēderā
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk	muskuļu spazmas
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Retāk	nespēks, perifēra tūska

Pediatriskā populācija

Letermovīra drošuma novērtējums pediatriskiem pacientiem vecumā no piedzimšanas brīža līdz 18 gadiem ir pamatots ar 2.b fāzes klīniskā pētījuma (P030) rezultātiem. Pētījumā P030 63 HSCT recipienti terapiju ar letermovīru saņēma līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Dalībnieku vecuma sadalījums bija šāds: 28 pusaudži, 14 bērni vecumā no 7 līdz mazāk nekā 12 gadiem, 13 bērni vecumā no 2 līdz mazāk nekā 7 gadiem un 8 bērni līdz 2 gadu vecumam (5 dalībnieku vecums bija mazāk nekā 1 gads). Nevēlamās blakusparādības atbilda blakusparādībām, kādas novērotas letermovīra klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par letermovīra pārdozēšanu cilvēkam nav. 1. fāzes klīnisko pētījumu laikā 86 veselas pieaugušas pētāmās personas līdz 14 dienām saņēma letermovīra devas no 720 mg līdz 1 440 mg dienā. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs kā klīniskajai devai 480 mg dienā. Letermovīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nevēlamas blakusparādības, un veikt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

Nav zināms, vai, veicot dialīzi, no sistēmiskās asinsrites būs iespējams izvadīt nozīmīgu daudzumu letermovīra.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX18

Darbības mehānisms

Letermovīrs inhibē CMV DNS termināzes kompleksu, kas nepieciešams vīrusu kopiju DNS šķelšanai un iepakojšanai. Letermovīrs ietekmē pareiza vienības garuma genomu veidošanos un vīrionu nobriešanu.

Pretvīrusu aktivitāte

Letermovīra EC₅₀ mediāna pret klīnisko CMV izolātu kolekciju infekcijas šūnu kultūru modelī bija 2,1 nM (diapazons= 0,7 nM līdz 6,1 nM, n=74).

Vīrusu rezistence

Šūnu kultūrā

CMV gēni UL51, UL56 un UL89 kodē CMV DNS termināzes apakšvienības. Šūnu kultūrā apstiprināti CMV mutanti ar samazinātu jutību pret letermovīru. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē substitūcijas pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) un pUL89 (N320H, D344E) bija 1,6- līdz < 10 reižu lielākas nekā dabīgajam atsaucēs vīrusam; maz ticams, ka šīs substitūcijas ir klīniski nozīmīgas. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē A95V substitūciju pUL51 vai N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S un R369T substitūcijas pUL56, bija 10 līdz 9300 reižu lielākas nekā dabīgajam atsaucēs vīrusam; dažas no šīm substitūcijām ir novērotas pacientiem, kuriem klīniskajos pētījumos bija neveiksmīga profilakse (skatīt tālāk tekstā).

Klīniskos pētījumos

2.b fāzes pētījumā, kurā vērtēja letermovīra 60, 120 vai 240 mg dienas devu vai placebo lietošanu līdz 84 dienām 131 pieaugušam HSCT recipientam, DNS sekvenču analīzi UL56 izvēlētam reģionam (231.-369. Aminoskābei) veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 12 ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, kurām profilakse bijusi neveiksmīga un kurām bija pieejami analīzei

nepieciešamie paraugi. Vienai pētāmai personai (kura saņēma 60 mg dienā) bija pret letermovīru rezistents genotipa variants (GV) (V236M).

3. fāzes pētījumā (P001) DNS sekvenču analīzi visiem UL56 un UL89 kodējošiem reģioniem veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 40 ar letermovīru ārstētām pieaugušām pētāmām personām FAS populācijā, kuras pacientiem profilakse bijusi neveiksmīga un ir pieejami analīzei izmantojami paraugi. Divām pētāmajām personām tika konstatēti pret letermovīru rezistenti GV, abi ar substitūcijām pUL56. Vienai pētāmai personai bija V236M substitūcija, bet otrai pētāmajai personai bija E237G substitūcija. Vēl vienai pētāmajai personai, kurai bija nosakāma CMV DNS pētījuma sākumā (un līdz ar to tā neietilpa FAS populācijā), bija C325W un R369T substitūcijas pUL56, kas noteiktas pēc letermovīra lietošanas beigām.

3. fāzes pētījumā (P040) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvenču analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 32 pieaugušiem dalībniekiem (neatkarīgi no terapijas grupas), kuriem profilakse bija neveiksmīga vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

3. fāzes pētījumā (P002) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvenču analīze tika veikta paraugos no 52 letermovīru lietojušiem pieaugušiem dalībniekiem, kuriem radās CMV slimība vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

2.b fāzes klīniskajā pētījumā (P030) CMV infekcijas novērtējuma vizītē visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā DNS reģiona sekvenču analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 10 letermovīru lietojušiem pediatriem dalībniekiem. Diviem dalībniekiem tika atklātas pavisam 2 ar letermovīra rezistenci saistītas substitūcijas, un tās abas tika kartētas pUL56 reģionā. Vienam dalībniekam atklātā aminoskābju substitūcija bija R369S, bet otram dalībniekam - C325W.

Krustotā rezistence

Krustota rezistence pret zālēm ar atšķirīgu darbības mehānismu nav ticama. Letermovīrs ir pilnībā aktīvs pret vīrusu populācijām, kurām konstatējamas rezistenci pret CMV DNS polimerāzes inhibitoriem (ganciklovīru, cidofovīru un foskarnetu) nosakošas substitūcijas. Rekombinantu CMV celmu grupa ar substitūcijām, kas nosaka rezistenci pret letermovīru, bija pilnībā jutīga pret cidofovīru, foskarnetu un ganciklovīru, izņemot rekombinantu celmu ar E237G substitūciju pUL56, kas atbilst 2,1 reizi mazākai jutībai pret ganciklovīru, salīdzinot ar dabīgā veida vīrusu.

Sirds elektrofizioloģija

Līdz 960 mg lielu intravenozi ievadītu letermovīra devu ietekmi uz QTc intervālu vērtēja randomizētā, vienas devas, ar placebo un aktīvu līdzekli (400 mg moksifloksacīna iekšķīgi) kontrolētā 4 periodu krusteniskā visaptverošā QT pētījumā 38 veselām pieaugušām pētāmām personām. Pēc 960 mg intravenozas devas ievadīšanas, kad koncentrācija plazmā ir aptuveni 2 reizes augstāka nekā pēc 480 mg intravenozas devas ievadīšanas, letermovīrs nepagarina QTc klīniski nozīmīgā apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieauguši CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta recipienti [R+]

Pētījums P001 – profilakse līdz 14. nedēļai (~100 dienas) pēc HSCT

Lai vērtētu letermovīra profilaktisku lietošanu CMV infekcijas vai slimības novēršanai, letermovīra efektivitāti vērtēja daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P001) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēna HSCT recipientiem [R+]. Pētāmās personas randomizēja (2:1) placebo vai letermovīra lietošanai pa 480 mg vienreiz dienā, devu pielāgojot līdz 240 mg, ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu. Randomizāciju stratificēja pēc pētnieciskā centra un

CMV infekcijas reaktivācijas riska (augsts vai zems) iekļaušanas brīdī pētījumā. Letermovīra lietošanu sāka pēc *HSCT* (0.-28. dienā pēc *HSCT*) un turpināja līdz 14. nedēļai pēc *HSCT*. Letermovīru lietoja iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija vienāda neatkarīgi no ievadīšanas veida. Pētāmās personas novēroja līdz 24. nedēļai pēc *HSCT*, lai konstatētu primārā efektivitātes mērķa kritērija izpildi, un novērošanu turpināja līdz 48. nedēļai pēc *HSCT*.

CMV DNS līmenis pacientu asinīs līdz 14. nedēļai pēc *HSCT* tika kontrolēts reizi nedēļā, pēc tam līdz 24. nedēļai pēc *HSCT* tas tika kontrolēts reizi divās nedēļās, un tad, ja CMV DNS līmenis asinīs tika uzskatīts par klīniski nozīmīgu, tika sākta aprūpes standartam atbilstoša profilaktiska CMV infekcijas ārstēšana. Pacientu novērošana tika turpināta 48 nedēļas pēc *HSCT*.

No 565 ārstētajām pētāmajām personām 373 pētāmās personas saņēma letermovīru (tai skaitā 99 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu) un 192 – placebo (tai skaitā 48 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu). Laika mediāna līdz letermovīra lietošanas uzsākšanai bija 9 dienas pēc transplantācijas. Trīsdesmit septiņiem procentiem (37%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija notikusi transplantāta iedzīvošanās. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 18 – 78 gadi); 56 pacienti (15 %) bija vismaz 65 gadus veci: 58% bija vīrieši; 82% bija baltās rases pārstāvji; 10% bija aziāti; 2% bija melnās rases vai afrikāņi, un 7% bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Pētījuma sākumā 50% pētāmo personu saņēma mieloablatīvu terapiju, 52% saņēma ciklosporīnu un 42% saņēma takrolimu. Biežākais galvenais transplantācijas iemesls bija akūta mieloleikoze (38%), mieloblastiskais sindroms (15%) un limfoma (13%). Divpadsmit procentiem (12%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija pozitīvs CMV DNS analīzes rezultāts.

Pētījuma sākumā 31% pētāmo personu bija augsts reaktivācijas risks, kas definēts pēc viena vai vairākiem no šiem kritērijiem: pēc cilvēka leikocītu antigēna (HLA; *Human Leucocyte Antigen*) radniecīgs donors (brālis, māsa) ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem trim HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B vai -DR, haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem četriem HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B, -C un -DRB1; nabassaites asiņu izmantošana par cilmes šūnu avotu; transplantātu ar *ex vivo* samazinātu T šūnu skaitu izmantošana; 2. Vai smagākas pakāpes transplantāta pret saimniekorganismu slimība (GVHD; *Graft-Versus-Host Disease*), kuras dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P001 primārais efektivitātes mērķa kritērijs, ārstējot klīniski nozīmīgu CMV infekciju, bija definēts kā tāda CMV DNS līmeņa asinīs sastopamība, kura dēļ nepieciešama profilaktiska CMV terapija (PET), vai CMV izraisītu mērķorgānu infekciju sastopamība. Tika izmantota pētījumu nepabeiguša pacienta = neveiksmīgas ārstēšanas (NC = F) pieeja, un saskaņā ar to ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai pēc *HSCT* vai ja 24. nedēļā pēc *HSCT* nebija zināms ārstēšanas iznākums.

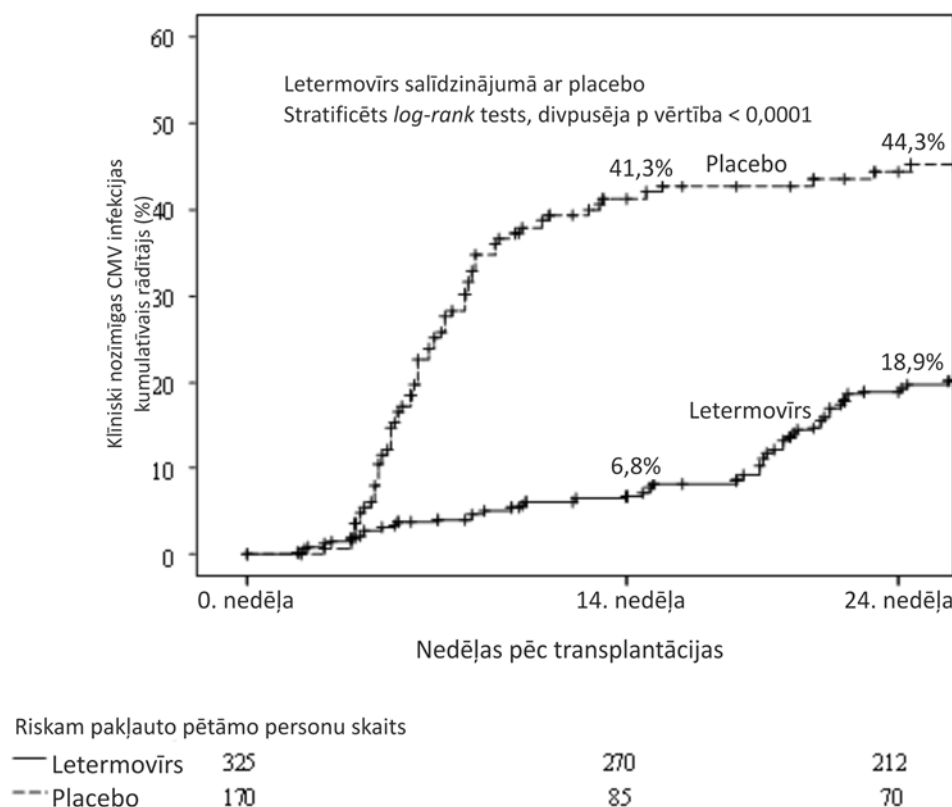
Kā redzams 4. tabulā, primārā mērķa kritērija analīzē letermovīram pierādīja labāku efektivitāti nekā placebo. Aprēķinātā terapijas atšķirība -23,5% bija statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība < 0,0001).

4. tabula. P001: efektivitātes rezultāti HSCT recipientiem (NC=F pieeja, FAS populācija)

Parametrs	Letermovīrs (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām līdz 24. nedēļai profilakse bijusi neveiksmīga)	122 (37,5)	103 (60,6)
Neveiksmes iemesli [†]		
Klīniski nozīmīga CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNS līmenis asinīs, kura dēļ nepieciešama PET pret CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV izraisīta mērķorgāna slimība	5 (1,5)	3 (1,8)
Izstāšanās no pētījuma	56 (17,2)	27 (15,9)
Nav informācijas par iznākumu	9 (2,8)	5 (2,9)
Līmenim pielāgota terapijas atšķirība (letermovīrs-placebo) § Atšķirība (95% TI) p vērtība	-23,5 (-32,5, -14,6) < 0,0001	
[†] Neveiksmes kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un pamatotas ar kategoriju hierarhiju uzskaitītajā secībā. [§] 95% TI un p vērtību terapijas atšķirībām pēc procentuālās atbildes reakcijas aprēķināja, izmantojot līmenim pielāgotu <i>Mantel-Haenszel</i> metodi, atšķirību samērojot ar paraugkopas lieluma harmonisko vidējo vērtību vienā grupā katrā līmenī (augsts vai zems risks). Statistiskās ticamības raksturošanai izmantoja vienaspusēju p vērtību ≤0,0249. FAS= pilnīgas analīzes kopa (<i>Full analysis set</i>); FAS ietver randomizētās pētāmās personas, kuras ir saņēmušas vismaz vienu pētījuma zāļu devu un no tās ir izslēgtas pētāmās personas, kurām pētījuma sākumā ir nosakāma CMV DNS. Pieeja rīcībai trūkstošu vērtību gadījumā: pētījumu nepabeigusi pacienta=neveiksmīgas ārstēšanas (NC=F) pieeja. Izmantojot NC=F pieeju, neveiksme bija definēta kā visas pētāmās personas ar klīniski nozīmīgu CMV infekciju vai kuras pilnībā pārtrauca dalību pētījumā, vai kurām nebija datu par iznākumu 24. nedēļas pēc HSCT vizītes periodā. N=pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā. n (%)=pētāmo personu skaits (procentuālais daudzums) katrā apakškategorijā. Piebilde: to pētāmo personu īpatsvars, kurām 1. dienā bija nosakāms CMV vīrusa DNS daudzums un kurām attīstījās klīniski nozīmīga CMV infekcija, 24. nedēļā pēc HSCT letermovīra grupā bija 64,6% (31/48), salīdzinot ar 90,9% (20/22) placebo grupā. Aprēķinātā atšķirība (95% TI atšķirībai) bija -26,1% (-45,9%, -6,3%), ar nominālo vienaspusējo p vērtību < 0,0048.		

Faktori, kas saistīti ar klīniski nozīmīgu CMV DNS līmeni asinīs pēc 14. nedēļas pēc HSCT ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, ietvēra augstu CMV infekcijas reaktivācijas risku pētījuma sākumā, transplantāta pret saimniekorganismu vērstu slimību, kortikosteroīdu lietošanu un CMV negatīvu donora serostatusu.

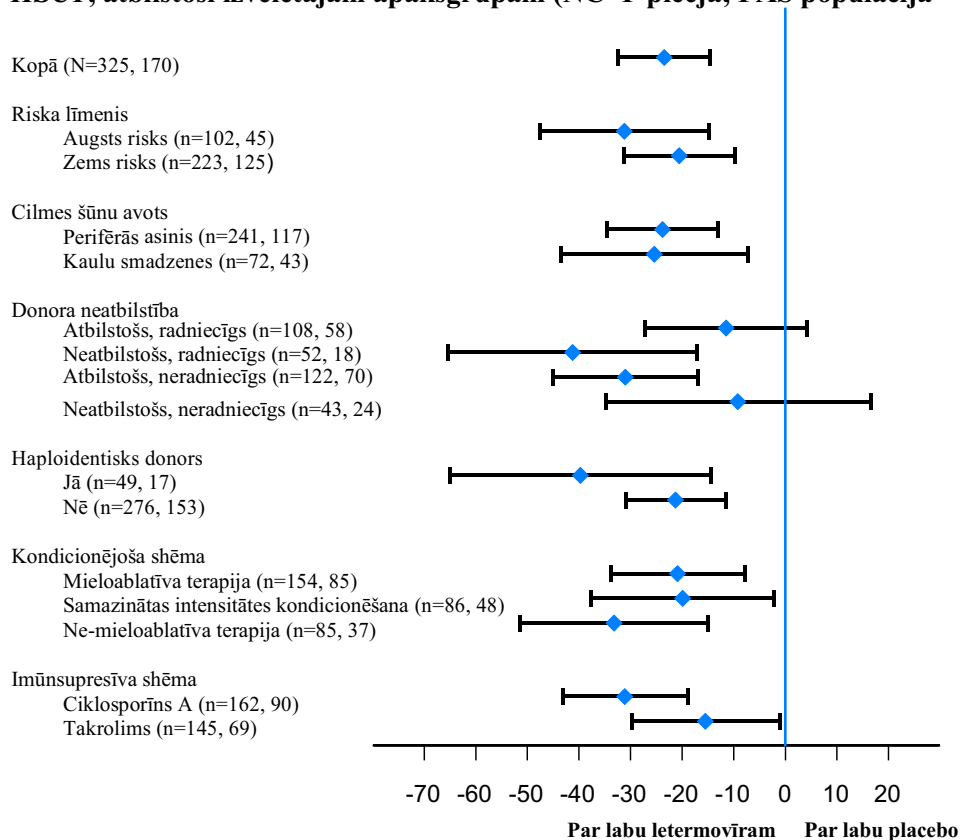
1. attēls. P001: Kaplan-Meier laika līkne līdz klīniskai CMV PET uzsākšanai vai mērķorgāna CMV infekcijai laikā līdz 24. Pēctransplantācijas nedēļai HSCT recipientiem (FAS populācija)



Letermovīra un placebo grupā netika novērota atšķirīga transplantātu iedzīvošanās sastopamība vai atšķirīgs laiks līdz transplantāta iedzīvošanās brīdim.

Visās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar zemu un augstu CMV reaktivācijas risku, kondicionēšanas shēmu un vienlaicīgas imūnsupresīvas terapijas saņēmējiem, letermovīra efektivitāte konsekventi bija labāka (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. P001: Metaanalīzes amplitūdu diagramma, kurā redzams anti-CMV PET uzsākušo pētāmo personu un personu ar mērķorgāna CMV infekciju īpatsvars laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT, atbilstoši izvēlētajām apakšgrupām (NC=F pieeja, FAS populācija)



Atšķirība starp letermovīru un placebo (%) un 95 % TI

NC = F, nepabeigta piedalīšanās = neveiksme. Saskaņā ar NC = F pieeju ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. Nedēļai pēc transplantācijas vai ja 24. Nedēļā nebija zināms ārstēšanas iznākums.

Pētījums P040 – profilakse no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT
 Letermovīra profilakses pagarināšanas efektivitāte uz laiku no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT pacientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P040) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēnās HSCT recipientiem [R+]. Piemērotie dalībnieki, kas bija pabeiguši profilaktisko letermovīra kursu līdz ~100 dienām pēc HSCT, tika randomizēti attiecībā 2:1 letermovīra vai placebo lietošanai laikā no 14. nedēļas līdz 28. nedēļai pēc HSCT. Primārais efektivitātes kritērijs pētījuma dalībniekiem tika novērots līdz 28. nedēļai pēc HSCT, bet dalībnieku novērošana pēc terapijas pārtraukšanas tika turpināta līdz 48. nedēļai pēc HSCT.

No 218 dalībniekiem, kas saņēma terapiju, 144 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 74 dalībnieki - placebo. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20 līdz 74 gadi); 62 % bija vīrieši; 79 % bija baltās rases, 11 % bija aziāti, 2 % bija melnās rases, bet 10 % bija spaņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Biežākie transplantācijas iemesli bija akūta mieloleikoze (42 %), akūta limfoleikoze (15 %) un mielodisplastiskais sindroms (11 %).

Iestājoties pētījumā, visiem dalībniekiem bija vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktori un 64 % dalībnieku bija divi vai vairāk riska faktori. Riska faktori bija šādi: HLA radniecīgs (brālis vai māsa) donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no trīs HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B vai -DR); haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no četriem HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B, -C vai -DRB1); nabas saites asiņu izmantošana par cilmsūnu avotu; *ex vivo* no T limfocītiem attīrītu transplantātu izmantošana; antitimocītu globulīna ievadīšana; alemtuzumaba

ievadīšana; prednizona (vai ekvivalenta līdzekļa) sistēmiska lietošana devā, kas bija ≥ 1 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P040 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 28. nedēļai pēc HSCT. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās mērķorgānā vai anti-CMV PET sākšana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli. Tika izmantota novērotās terapijas neveiksmes (*Observed Failure; OF*) pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kuriem radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas ar virēmiju priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā, tika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīram efektivitāte bija pārāka nekā placebo, kā redzams 5. tabulā. Aprēķinātā atšķirība starp terapijas grupām bija -16,1 % un statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība = 0,0005). Visās apakšgrupās pēc dalībnieku demogrāfiskajiem raksturlielumiem (vecums, dzimums, rase) un vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktoriem efektivitāte pastāvīgi liecināja par labu letermovīra lietošanai.

5. tabula. P040 – efektivitātes rezultāti HSCT recipientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku (OF pieeja, FAS populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dienas lietots letermovīrs) (N=74) n (%)
Neveiksmīga terapija*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klīniski nozīmīga CMV infekcija laikā līdz 28. nedēļai†	2 (1,4)	13 (17,6)
PET sākšana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV slimība mērķorgānā	1 (0,7)	2 (2,7)
Ar CMV virēmiju izstājies no pētījuma pirms 28. nedēļas	2 (1,4)	1 (1,4)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) – placebo (~100 dienas lietots letermovīrs))‡		
Atšķirība (95 % TI) p vērtība	-16,1 (-25,8; -6,5) 0,0005	

* Neveiksmīgās terapijas kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un balstītas uz kategoriju hierarhiju sakārtotā sarakstā.

† Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimība mērķorgānā (pierādīta vai ticama) vai PET sākšana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli.

‡ 95 % ticamības intervāli un p vērtības procentuālā atbildes reakciju skaita atšķirībām starp terapijas grupām tika aprēķinātas, izmantojot pēc stratas koriģēto Mentela-Hensela (*Mantel-Haenszel*) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (haploidentisks donors – jā vai nē). Statistiski nozīmīgas atšķirības deklarēšanai tika izmantota vienpusēja p vērtība $\leq 0,0249$.

Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (*OF*) pieeja. Izmantojot *OF* pieeju, neveiksmīgas terapijas gadījumi bija definēti kā visi dalībnieki, kuriem laikā no 14. nedēļas (~100 dienām) līdz 28. nedēļai (~200 dienām) pēc HSCT radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas šai laikā ar CMV virēmiju priekšlaicīgi izstājās no pētījuma.

N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā.

n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakškategorijā.

Pētījums P002 – pieauguši CMV seronegatīvi nieres transplantāta recipienti no CMV seropozitīva donora [D+/R-]

Lai profilaktisku letermovīra lietošanu novērtētu kā CMV slimības profilakses stratēģiju nieres transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, ar aktīvām zālēm kontrolētā, vismaz līdzvērtības 3. fāzes pētījumā (P002), kurā piedalījās pieaugušie nieres transplantāta recipienti ar augstu risku [D+/R-]. Dalībnieki attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar letermovīru vai valganciklovīru. Letermovīrs tika lietots kopā ar aciklovīru. Valganciklovīrs tika lietots kopā ar aciklovīra placebo. Randomizētā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas vai nelietošanas indukcijas terapijas laikā. Letermovīra vai valganciklovīra lietošana tika sākta laikā no 0. līdz 7. dienai pēc nieres transplantācijas un turpināta līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas. Dalībnieki tika novēroti līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas.

No terapiju saņēmušajiem 589 dalībniekiem 292 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 297 dalībnieki - valganciklovīru. Vecuma mediāna bija 51 gads (diapazons: 18 līdz 82 gadi); 72 % bija vīrieši; 84 % bija baltās rases, 2 % bija aziāti, 9 % bija melnās rases, 17 % bija spāņu izcelsmes vai un latīņamerikāņi; 60 % dalībnieki nieri saņēma no miruša donora. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija iedzimta cistiskā nieru slimība (17 %), hipertensija (16 %) un cukura diabēts/diabētiska nefropātija (14 %).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P002 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija CMV slimības (CMV slimība mērķorgānā vai CMV sindroms, ko apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja) sastopamība laikā līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas. Tika izmantota *OF* pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā vai par kuriem noteiktā laika punktā nebija datu, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru, kā redzams 6. tabulā.

6. tabula. P002: – efektivitātes rezultāti nieres transplantāta recipientiem (*OF* pieeja, *FAS* populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (N=289) n (%)	Valganciklovīrs (N=297) n (%)
CMV slimība* laikā līdz 52. nedēļai	30 (10,4)	35 (11,8)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (Letermovīrs-Valganciklovīrs)[†] Atšķirība (95 % TI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* CMV slimības gadījumus apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja.

[†] 95 % ticamības intervāli atbildes reakciju procentuālā skaita atšķirībai starp terapijas grupām tika aprēķināti, izmantojot pēc stratas koriģētu Mantela-Hensela (*Mantel-Haenszel*) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošana/nelietošana indukcijas terapijas laikā).

[‡] Balstoties uz vismaz līdzvērtības robežu 10 %, letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru.

Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (*OF*) pieeja. Izmantojot *OF* pieeju, dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi izstājās no pētījuma, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Piezīme: dalībnieki, kas bija randomizēti nonākuši letermovīra grupā, *herpes simplex* vīrusa (HSV) un *varicella-zoster* vīrusa (VZV) infekcijas profilaksei saņēma aciklovīru. Valganciklovīra grupā randomizēti iedalītie dalībnieki saņēma aciklovīra placebo.

N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā.

n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakšskatērijā.

Efektivitāte visās apakšgrupās, tai skaitā pēc dzimuma, vecuma, rases, reģiona un stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas/nelietošanas indukcijas terapijas laikā, bija līdzīga.

Pediatriskā populācija

Pētījums P030: pediatriiski pacienti allogēnās asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipienti

Lai profilaktisku letermovīra lietošanu kā preventīvu CMV infekcijas vai slimības pasākumu novērtētu pediatriiskiem pacientiem transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, nemaskētā, vienas grupas, 2.b. fāzes klīniskajā pētījumā (P030) pediatriiskiem pacientiem allogēnās HSCT recipientiem. Pētījuma zāļu lietošana tika sākota pēc HSCT (0.-28. dienā pēc HSCT) un turpināta līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Pētījuma zāles tika lietotas iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija atkarīga no vecuma, ķermeņa masas un zāļu formas.

Ārstēto 63 pētāmo personu grupā 8 pacienti bija vecumā no 0 līdz mazāk nekā 2 gadiem, 27 pacienti - vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, bet 28 pacienti - vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījuma sākumā 87 % pētāmo personu saņēma mieloablatīvu shēmu, 67 % - ciklosporīnu, bet 27 % - takrolīmu. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija akūta mieloleikoze (18 %) un aplastiskā anēmija (10 %) kopējā populācijā un kombinēts imūndeficīts (37,5 %) un pārmantota hemofagocītiska limfohistiocitoze (25,0 %) bērniem vecumā līdz 2 gadiem.

Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs

P030 efektivitātes mērķa kritēriji bija sekundāri un ietvēra klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamību laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās galaorgānā vai anti-CMV PET sākšana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un pētāmās personas klīnisko stāvokli. Klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT bija attiecīgi 7,1 % un 10,7 %.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra farmakokinētika ir raksturota pēc iekšķīgas un intravenozas ievadīšanas. Gan pēc perorālas, gan intravenozas lietošanas letermovīra iedarbības intensitāte palielinājās vairāk izteikti nekā proporcionāli devas lielumam. Ticamais mehānisms ir OATP1B1/3 piesātināšanās/autoinhibīcija. Letermovīra farmakokinētika ir raksturota arī pēc iekšķīgas un intravenozas lietošanas pieaugušiem HSCT recipientiem (skatīt 7. tabulu) un pediatriiskiem pacientiem HSCT recipientiem (skatīt 9. un 10. tabulu), kā arī iekšķīgas lietošanas pieaugušiem nierēs transplantāta recipientiem (skatīt 8. tabulu).

Veselas pieaugušas pētāmās personas

Pēc 480 mg letermovīra devu lietošanas vienreiz dienā līdzsvara koncentrācijā AUC un C_{max} ģeometriski vidējās vērtības bija attiecīgi 71 500 ng•h/ml un 13 000 ng/ml.

Letermovīrs sasniedza līdzsvara koncentrāciju 9 – 10 dienu laikā, uzkrāšanās attiecība AUC un C_{max} bija attiecīgi 1,2 un 1,0.

Pieauguši HSCT recipienti

Letermovīra AUC aprēķināja, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par 3. fāzes pētījuma P001 datiem (skatīt 7. tabulu). Kopējās iedarbības atšķirības dažādām terapijas shēmām nav klīniski nozīmīgas; pētījumā P001 novērotajā kopējās iedarbības diapazonā efektivitāte bija vienāda.

7. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pieaugušiem HSCT recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenozi, bez ciklosporīna	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenozi, ar ciklosporīnu	70 300 (46 200, 106 000)
* Populācijas <i>post-hoc</i> prognozes atbilstoši populācijas FK analīzei, izmantojot 3. fāzes datus.	

Pieauguši nierēs transplantāta recipienti

Letermovīra AUC tika noteikta ar populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot 3. fāzes pētījuma P002 datus (skatīt 8. tabulu). Efektivitāte visā pētījumā P002 novērotās iedarbības diapazonā bija nemainīga.

8. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības nierēs transplantāta recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas 3. fāzes populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem. Piezīme: letermovīra FK pēc intravenozas lietošanas nierēs transplantāta recipientiem netika pētīta; taču prognozētā AUC pēc intravenozas ievadīšanas ir līdzīga modelī paredzētajai AUC pēc intravenozas ievadīšanas HSCT recipientiem (skatīt 7. tabulu).	

Uzsūkšanās

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīrs uzsūcās strauji, un laika mediāna, līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T_{max}) bija no 1,5 līdz 3,0 stundām. Letermovīra koncentrācijas samazināšanās notiek divās fāzēs. Aprēķināts, ka, lietojot 480 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi bez ciklosporīna, letermovīra biopieejamība pieaugušiem HSCT recipientiem ir aptuveni 35 %. Aprēķināts, ka biopieejamības mainība dažādiem cilvēkiem ir aptuveni 37 %. Pēc letermovīra 480 mg devas iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā, nelietojot ciklosporīnu, pieaugušiem nierēs transplantāta recipientiem aprēķinātā letermovīra biopieejamība ir aptuveni 60 %.

Ciklosporīna ietekme

Pieaugušiem HSCT recipientiem OATP1B inhibīcijas dēļ ciklosporīna vienlaicīga lietošana paaugstināja letermovīra koncentrāciju plazmā. Aprēķināts, ka, pacientiem lietojot 240 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi kopā ar ciklosporīnu, letermovīra biopieejamība ir aptuveni 85 %.

Ja pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra ieteicamā deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs intravenozi jālieto kopā ar ciklosporīnu, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem letermovīra tablešu vienreizējās 480 mg devas iekšķīga lietošana kopā ar standarta treknu un kalorijām bagātu maltīti neietekmēja kopējo iedarbību (AUC) un izraisīja letermovīra maksimālā līmeņa (C_{max}) pieaugumu par aptuveni 30 %. Letermovīra tabletes drīkst lietot iekšķīgi neatkarīgi no ēdienreizēm, kā tas ir noticis klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra granulu 240 mg devas vienreizēja iekšķīga lietošana kopā ar mīkstu ēdienu (puķi vai ābolu biezeni) izraisīja letermovīra kopējās iedarbības (AUC) palielināšanos par aptuveni 13 % un 20 % un letermovīra maksimālās koncentrācijas (C_{max}) palielināšanos par aptuveni 25 % un 33 %. Letermovīra granulas drīkst lietot ar mīkstu ēdienu, kā tas tika darīts pediatrikajā klīniskajā pētījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, aprēķināts, ka vidējais līdzsvara koncentrācijas izklijes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem ir 45,5 l.

In vitro letermovīrs plaši (98,2 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, neatkarīgi no vērtētā koncentrācijas diapazona (3 līdz 100 mg/l). Zināms piesātinājums tika novērots zemākās koncentrācijās. Letermovīra attiecība starp asinīm un plazmu ir 0,56, un tā nav atkarīga no *in vitro* novērtētā koncentrācijas diapazona (0,1 – 10 mg/l).

Preklīniskos izklijes pētījumos letermovīrs tiek izklijēts orgānos un audos, augstākā koncentrācija novērojama kuņģa-zarnu traktā, žultsvados un aknās, zema koncentrācija konstatējama galvas smadzenēs.

Biotransformācija

Lielākā daļa ar letermovīru saistītās vielas plazmā ir nemainīts pamatsavienojums (96,6%). Plazmā nozīmīgi metabolīti nav konstatēti. Letermovīrs daļēji tiek eliminēts glikuronidācijas veidā, ko pastarpina UGT1A1/1A3.

Eliminācija

Ievadot veselām pieaugušām pētāmām personām intravenozi 480 mg letermovīra, tā vidējais šķietamais terminālais pusperiods ir aptuveni 12 stundas. Letermovīra galvenie eliminācijas mehānismi ir ekskrecija kopā ar žulti, kā arī tieša glikuronizēšanās. Šis process ir saistīts ar aknu transportproteīnu OATP1B1 un 3 mediēto aktīvo izvadīšanu, kam seko UGT1A1/3 katalizēta glikuronizēšanās.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc 480 mg devas intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem letermovīra šķietamais klirensa ātrums līdzsvara koncentrācijā saskaņā ar aprēķiniem ir 4,84 l/h. Dažādiem pacientiem aprēķinātās klirensa ātruma atšķirības ir 24,6 % diapazonā.

Ekskrecija

Pēc radioloģiski iezīmēta letermovīra iekšķīgas lietošanas 93,3 % radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos. Lielākā daļa letermovīra tika izvadīta nemainīta pamatsavienojuma veidā kopā ar žulti, neliels daudzums (6 % devas) tika izvadīts acilglikuronīda metabolīta veidā izkārnījumos. Acilglikuronīds ir nestabils izkārnījumos. Ar urīnu tika izvadīts neliels daudzums letermovīra (< 2 % no devas).

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-B], 7-9 vērtējumpunkti) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-C], 10-15 vērtējumpunkti) aknu darbības traucējumiem nesaistītā letermovīra AUC bija attiecīgi aptuveni par 81 % un 4 reizes lielāks, nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas.

Izteikta nesaistītā letermovīra kopējās iedarbības palielināšanās ir paredzama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kopā ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskais pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Nesaistītā letermovīra AUC pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (aGFĀ 31,0-56,8 ml/min/1,73 m²) un smagiem (aGFĀ 11,9–28,1 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem bija aptuveni par 115 un par 81 % lielāks, nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas nieru darbības traucējumu dēļ neuzskata par klīniski nozīmīgām. Personas ar NSTS nav pētītas.

Pēc nieres transplantācijas (P002)

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pieaugušiem dalībniekiem ar viegliem (CrCl no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl no ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem letermovīra AUC bija aptuveni par 12 %, 27 % un 35 % lielāks nekā pieaugušiem dalībniekiem ar CrCl ≥ 90 ml/min. Šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski būtiskām.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par veselām pieaugušām pētāmām personām, aprēķināts, ka letermovīra AUC pētāmām personām ar ķermeņa masu 80-100 kg ir par 18,7 % mazāks nekā pētāmām personām, kuru ķermeņa masa ir 67 kg. Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi par pieaugušiem nieres transplantāta recipientiem (P002), pacientiem ar ķermeņa masu > 80 kg letermovīra AUC ir par 26 % mazāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 80 kg. Šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas.

Rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par pieaugušām veselām pētāmām personām, aprēķināts, ka letermovīra AUC aziātiem ir par 33,2 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Šī pārmaiņa nav klīniski nozīmīga.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, letermovīra farmakokinētika pieaugušām sievietēm un pieaugušiem vīriešiem neatšķiras.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, vecums letermovīra farmakokinētiku neietekmē. Ņemot vērā vecumu, deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Letermovīra AUC pediatriem pacientiem HSCT recipientiem tika noteikts, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par pētījuma P030 FK datiem (skatīt 9. un 10. tabulu). Pediatriem pacientiem HSCT recipientiem dažādās ķermeņa masas grupās ekspozīcija atrodas atsauces iedarbību diapazonā, kāda panākta pieaugušiem HSCT recipientiem (skatīt 7. tabulu).

9. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediatriem pacientiem *HSCT* recipientiem pēc letermovīra iekšķīgas lietošanas

Ķermeņa masa	Iekšķīgi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Iekšķīgi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	39 100 (18 700–81 300)	240 mg	49 100 (23 200–104 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	38 900 (20 200–74 300)	120 mg	51 000 (26 600–98 200)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	120 mg	32 000 (16 700–59 300)	60 mg	41 600 (22 300–81 100)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200–55 000)	40 mg	39 000 (20 600–72 000)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediatriem pacientiem <i>HSCT</i> recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

10. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediatriem pacientiem *HSCT* recipientiem pēc letermovīra intravenozas ievadīšanas

Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Intravenozi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	111 000 (55 700–218 000)	240 mg	59 800 (28 400–120 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	57 200 (29 700–113 000)	120 mg	61 100 (29 900–121 000)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg	46 000 (24 300–83 900)	60 mg	49 200 (25 800–93 800)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300–81 000)	40 mg	45 900 (24 900–82 200)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediatriem pacientiem <i>HSCT</i> recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Neatgriezenisku toksisku ietekmi uz sēkliniekiem konstatēja vienīgi žurkām, ja sistēmiskā kopējā iedarbība (AUC) ≥ 3 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot cilvēkam ieteicamo devu (RHD; *recommended human dose*). Šai toksicitātei bija raksturīga sēklas kanāliņu deģenerācija un oligospermija, šūnu bojāja sēklinieku piedēkļos, kā arī samazināta sēklinieku un to piedēkļu masa. Netika novērota toksiska ietekme uz žurku sēkliniekiem, kad kopējā iedarbība (AUC) bija līdzīga kā kopējā iedarbība cilvēkam, lietojot RHD. Toksisku ietekmi uz sēkliniekiem nenovēroja pelēm un pērtiņiem, lietojot lielākās pārbaudītās devas, kad kopējā iedarbība ir attiecīgi līdz 4 un 2 reizēm lielāka nekā kopējā iedarbība cilvēkiem, lietojot RHD. Nozīme attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Ir zināms, ka intravenozi ievadītas hidroksipropilbetadeksa dienas devas, kas lielākas par 50 mg/kg, žurkām var izraisīt nieru vakuolizēšanos. To žurku nierēs, kurām intravenozi ievadīts letermovīrs zāļu formā, kas satur 1 500 mg/kg dienā lielu ciklodekstrīna palīgvielas hidroksipropilbetadeksa daudzumu, ir novērota vakuolizācija.

Parenterāla hidroksipropilbetadeksa ievadīšana $\geq 2 000$ mg/kg devā vairākām dzīvnieku sugām ir bijusi saistīta ar iekšējās auss bojājuma izraisītu dzirdes zudumu. Salīdzinājumam maksimālā hidroksipropilbetadeksa deva (120 mg/kg), kas tiek saņemta, ievadot PREVYMIS intravenozi maksimālajā cilvēkiem ieteicamajā devā (MRHD; *maximum recommended human dose*) (120 mg/kg),

nav izraisījusi dzirdes zudumu nevienā ar dzīvniekiem veiktā pētījumā. Nav zināms, ka aktīvā viela letermovīrs būtu saistīta ar ototoksicitāti.

Kanceroģenēze

Sešus mēnešus ilgā iekšķīgi lietota letermovīra kancerogenitātes pētījumā ar RasH2 transģenām (Tg.RasH2) pelēm netika iegūti pierādījumi par cilvēkam būtisku onkoģenēzi pat lielākajā lietotajā devā, t.i., 150 mg/kg/dienā tēviņiem un 300 mg/kg/dienā mātītēm.

Mutaģenēze

In vitro un *in vivo* testu sērijā, tai skaitā mikrobu mutaģenēzes testos, hromosomu aberācijas testos Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās un *in vivo* peļu kodoliņu pētījumā letermovīrs nebija genotoksisks.

Reproduktīvā funkcija

Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumos žurkām letermovīrs neietekmēja mātīšu fertilitāti. Žurku tēviņiem pazeminātu spermas koncentrāciju, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un samazinātu fertilitāti novēroja, kad kopējā sistēmiskā iedarbība ≥ 3 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek sasniegts, lietojot RHD (skatīt “Vispārējā toksicitāte”).

Pērtiķiem, kuriem ievadīja letermovīru, nekonstatēja pierādījumus par toksisku ietekmi uz sēkliniekiem, pamatojoties uz histopatoloģisko novērtējumu, sēklinieku lieluma mērījumiem, hormonu (folikulstimulējošā hormona, B inhibīna un testosterona) asins analīzēm, kā arī spermas (spermatozoīdu skaita, kustīguma un morfoloģijas) novērtējumu, kad kopējā sistēmiskā iedarbība aptuveni 2 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek konstatēts, lietojot RHD).

Attīstība

Toksisku ietekmi uz žurku mātītēm (tai skaitā samazinātu ķermeņa masas pieaugumu) konstatēja, lietojot 250 mg/kg dienā (aptuveni 11 reižu pārsniedz AUC, kāds konstatējams, lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos, nedaudz tūskainus augļus un palielinātu saīsinātas nabas saites, kā arī mugurkaula skriemeļu, ribu un iegurņa kaulu izmaiņu un anomāliju sastopamību. Lietojot devu 50 mg/kg dienā (kas aptuveni 2,5 reizes pārsniedz AUC, kāds tiek konstatēts, lietojot RHD), nekonstatēja ietekmi uz mātīti vai attīstību.

Toksisku ietekmi uz trušu mātītēm (tai skaitā mirstību un abortus) konstatēja, lietojot 225 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes lielāks AUC, nekā lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja palielinātu mugurkaula skriemeļu un ribu anomāliju un izmaiņu sastopamību.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā letermovīru lietoja iekšķīgi grūsnām žurkām. Līdz pat lielākajai pārbaudītajai kopējai iedarbībai (AUC 2 reizes lielāks, nekā lietojot RHD) nekonstatēja toksisku ietekmi uz attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilbetadekss (ciklodekstrīns)
Nātrijs hlorīds
Nātrijs hidroksīds (E524)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nesaderīgas zāles

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir fizikāli nesaderīgs ar amiodarona hidrohlorīdu, (liposomālo) amfotericīnu B, aztreonāmu, cefepīma hidrohlorīdu, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazema hidrohlorīdu, filgrastimu, gentamicīna sulfātu, levofloksacīnu, linezolidu, lorazepāmu, midazolāma HCl, mikofenolāta mofetila hidrohlorīdu, ondansetronu, palonosetronu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Nesaderīgi intravenozu maisu un infūzijas sistēmu materiāli

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nav saderīgs ar dietilheksilftalāta (DEHP) plastifikatorus saturošām un poliuretānu saturošām intravenozas ievadīšanas sistēmas caurulītēm.

Šīs zāles nedrīkst lietot ar cita materiāla intravenoziem maisiem un infūziju sistēmām, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 3 gadi
Pēc atvēršanas izlietot nekavējoties.

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšana

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 48 stundas uzglabājot 25 °C temperatūrā un 48 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa šīs zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, šis laikam, uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases (30 ml) caurspīdīga stikla flakons ar 20 mm hlorbutila aizbāzni ar fluorpolimēra pārklājumu un noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 12 ml (flakonos ar iezaļganu vāciņu) vai 24 ml šķīduma (flakonos ar tumši zilu vāciņu).

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

PREVYMIS flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Pagatavošana

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms intravenozas ievadīšanas ir jāatšķaida.

Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet, vai nav mainījusies flakona satura krāsa un vai flakonā nav sīkas daļiņas. PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums un

var saturēt dažas ar zālēm saistītas sīkas caurspīdīgas vai baltas daļiņas. Nelietot flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, izņemot dažas sīkas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

Nelietot PREVYMIS koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai kopā ar intravenozas ievadīšanas maisiem un infūzijas komplekta materiāliem, kas satur poliuretānu vai plastifikatoru dietilheksilftalātu (DEHP). Materiāli, kuri nesatur ftalātus, nesatur arī DEHP.

Nekratīt PREVYMIS flakonu.

Lai iegūtu **480 mg vai 240 mg devu**, pievienot viena flakona, kas satur vienu devu (12 ml (240 mg devai), vai 24 ml (480 mg devai)) PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, saturu jau uzpildītam 250 ml intravenozās ievadīšanas maisam, kurā ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām vai 5% glikoze, un samaisīt atšķaidīto šķīdumu, maigi apgriežot otrādi. Nekratīt. Ja intravenozā šķīdinātāja 250 ml maisam tiek pievienots flakona saturs, letermovīra galīgā koncentrācija būs 0,9 mg/ml (240 mg devai) un 1,8 mg/ml (480 mg devai).

Lai iegūtu **120 mg vai 60 mg devu**, pagatavojiet PREVYMIS koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atbilstoši 11. tabulā sniegtajiem norādījumiem, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai glikozes 5 % šķīdumu, un samaisiet pagatavoto šķīdumu, piesardzīgi apgriežot maisu. Nekratīt.

Lai iegūtu **40 mg devu**, pagatavojiet PREVYMIS koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atbilstoši 12. tabulā sniegtajiem norādījumiem, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai glikozes 5 % šķīdumu, un samaisiet pagatavoto šķīdumu, piesardzīgi apgriežot maisu. Nekratīt.

11. tabula. PREVYMIS intravenozi lietojamā šķīduma sagatavošana 120 mg un 60 mg devai

Intravenozā deva	PREVYMIS 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma koncentrāta tilpums	Galīgais infūzijas tilpums	Galīgā letermovīra koncentrācija
120 mg	6 ml 20 mg/ml šķīduma	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml 20 mg/ml šķīduma	50 ml	1,2 mg/ml

12. tabula. PREVYMIS intravenozi lietojamā šķīduma sagatavošana 40 mg devai

Intravenozā deva	2 mg/ml PREVYMIS atšķaidītā šķīduma (1:10)* tilpums	Galīgais infūzijas tilpums	Galīgā letermovīra koncentrācija
40 mg	20 ml 2 mg/ml šķīduma	20 ml	2 mg/ml
* Lai pagatavotu PREVYMIS 2 mg/ml atšķaidīto šķīdumu, 5 ml PREVYMIS 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai no flakona pievienojiet 45 ml atšķaidīšanai izmantotā šķīduma (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām vai glikozes 5 % šķīduma) un piesardzīgi samaisiet.			

Pēc atšķaidīšanas PREVYMIS šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens. Krāsas izmaiņas šajā diapazonā neietekmē zāļu kvalitāti. Pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tas nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Iznīcināt, ja atšķaidītais šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur sīkas daļiņas, kas nav caurspīdīgas vai baltas.

Ievadīšana

Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Atšķaidītais PREVYMIS šķīdums jāievada caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.

Saderīgie intravenozi ievadāmie šķīdumi un citas zāles

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir saderīgs ar 0,9% nātrija hlorīdu un 5% glikozes šķīdumu.

PREVYMIS nedrīkst ievadīt caur vienu intravenozo sistēmu (vai kanili) kopā ar citām zāļu un atšķaidīšanas līdzekļa kombinācijām, izņemot ar turpmāk norādītām.

Saderīgas zāles, ja PREVYMIS un zāļu* šķīduma pagatavošanai izmanto 0,9% nātrija hlorīdu

- | | |
|---|--------------------|
| • Ampicilīna nātrija sāls | • Flukonazols |
| • Ampicilīna nātrija sāls/Sulbaktāma nātrija sāls | • Cilvēka insulīns |
| • Antitimocītu globulīns | • Magnija sulfāts |
| • Kaspofungīns | • Metotreksāts |
| • Daptomicīns | • Mikafungīns |
| • Fentanila citrāts | |

* Lai pārliccinātos, vai zāles ir piemērotas vienlaicīgai lietošanai, skatīt informāciju par lietošanu.

Saderīgas zāles, ja PREVYMIS un zāļu* šķīduma pagatavošanai izmanto 5% glikozi

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| • Amfotericīns B (lipīdu komplekss) † | • Hidrokortizona nātrija sukcināts |
| • Anidulafungīns | • Morfīna sulfāts |
| • Cefazolīna nātrija sāls | • Norepinefrīna bitartrāts |
| • Ceftarolīns | • Pantoprazola nātrija sāls |
| • Ceftriaksona nātrija sāls | • Kālija hlorīds |
| • Doripenēms | • Kālija fosfāts |
| • Famotidīns | • Takrolīms |
| • Folskābe | • Telavancīns |
| • Ganciklovīra nātrija sāls | • Tigeciklīns |

* Lai pārliccinātos, vai zāles ir piemērotas vienlaicīgai lietošanai, skatīt informāciju par lietošanu.

† Amfotericīns B (lipīdu komplekss) ir saderīgs ar PREVYMIS. Taču (liposomālais) amfotericīns B nav saderīgs (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Saderīgi intravenozas ievadīšanas maisu un infūzijas sistēmu materiāli

PREVYMIS ir saderīgs ar šādiem intravenozas ievadīšanas maisu un infūziju sistēmu materiāliem. Turpmāk neminētos intravenozas ievadīšanas maisu vai infūziju sistēmu materiālus nedrīkst lietot.

Intravenozas ievadīšanas maisu materiāli

Polivinilhlorīds (PVH), etilēna vinilacetāts (EVA) un poliolefīns (polipropilēns un polietilēns)

Infūziju sistēmas materiāli

PVH, polietilēns (PE), polibutadiēns (PBD), silikongumija (SG), stīrēna–butadiēna kopolimērs (SBK), stīrēna–butadiēna–stīrēna kopolimērs (SBS), polistīrēns (PS)

Plastifikatori

Tris (2-etilheksil) trimelīnāts (TOTM), butilbenzilftalāts (BBF)

Katetri

Rentgenkontrastējošs poliuretāns

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018.gada 8. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022.gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā
PREVYMIS 120 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 20 mg letermovīra (*letermovir*).

PREVYMIS 120 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 120 mg letermovīra (*letermovir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 20 mg granulu paciņa satur 1,7 mg laktozes (monohidrāta veidā).
Katra 120 mg granulu paciņa satur 9,9 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā (granulas)

Bēšas granulas ar aptuveni 2 mm diametru.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PREVYMIS granulas paciņā ir paredzētas citomegalovīrusa (CMV) reaktivācijas un slimības profilaksei pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg, kas ir CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta (*HSCT; hematopoietic stem cell transplant*) recipienti [R+].

PREVYMIS granulas paciņā ir paredzētas CMV slimības profilaksei CMV seronegatīviem pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kas ir saņēmuši nieru transplantātu no CMV seropozitīva donora [D+/R-].

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pretvīrusu līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Letermovīra lietošana jāuzsāk ārstam ar pieredzi pacientu, kam veikta allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai nieru transplantācija, ārstēšanā.

Devas

Letermovīrs ir pieejams arī kā apvalkotās tabletes (240 mg un 480 mg) un kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (240 mg un 480 mg).

Letermovīra tabletes, granulas paciņā un koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst savstarpēji aizstāt pēc ārsta ieskatiem. Savstarpēji aizstājot iekšķīgi un intravenozi lietojamās zāļu formas, pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg var būt jāpielāgo deva. Informāciju par devām skatīt letermovīra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā.

HSCT

Letermovīra lietošana ir jāsāk pēc *HSCT*. Letermovīra lietošanu drīkst sākt transplantācijas dienā, bet tā jāsāk ne vēlāk kā 28 dienas pēc *HSCT*. Letermovīra lietošanu drīkst sākt pirms vai pēc transplantāta iedzīvošanās. Profilaktiska letermovīra lietošana ir jāturpina 100 dienas pēc *HSCT*.

Ilgāka letermovīra profilaktiska lietošana vairāk nekā 100 dienas pēc *HSCT* var sniegt ieguvumu dažiem pacientiem, kuriem ir augsts vēlīnas CMV reaktivācijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Letermovīra drošums un efektivitāte, lietojot ilgāk nekā 200 dienas, klīniskajos pētījumos nav pētīta.

Pieauguši un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā. Šo devu var lietot, izmantojot četras 120 mg paciņas.

Devas pielāgošana pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu mazāku nekā 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Letermovīra ieteicamā deva pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg ir norādīta 1. tabulā (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Letermovīrs ir jālieto vienu reizi dienā.

Pacientiem, kuri var norīt tabletes, var lietot letermovīra apvalkotās tabletes. Informāciju par devām skatīt letermovīra apvalkoto tablešu zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu mazāku nekā 30 kg, kuri ir HSCT recipienti

Ja letermovīrs iekšķīgi tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, nākamajai letermovīra devai ir jābūt iekšķīgi lietojamai dienas devai, kāda jālieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu (skatīt 1. tabulu).
- Ja ciklosporīna lietošana tiek pārtraukta pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, nākamajai letermovīra devai ir jābūt iekšķīgi lietojamai dienas devai, kāda tiek lietota bez ciklosporīna (skatīt 1. tabulu).
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošana uz laiku jāpārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

1. tabula. Letermovīra granulu paciņā ieteicamā deva pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, lietojot to kopā ar ciklosporīnu vai bez ciklosporīna

Ķermeņa masa	Lietojojot bez ciklosporīna		Lietojojot kopā ar ciklosporīnu	
	Iekšķīgi lietojamā dienas deva	Vienā reizi dienā lietojamais letermovīra paciņu skaits	Iekšķīgi lietojamā dienas deva	Vienā reizi dienā lietojamais letermovīra paciņu skaits
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	Divas 120 mg paciņas vai	120 mg	Viena 120 mg paciņa
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	120 mg	Viena 120 mg paciņa	60 mg	Trīs 20 mg paciņas
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	80 mg	Četras 20 mg paciņas	40 mg	Divas 20 mg paciņas

Nieres transplantācija

Letermovīra lietošana jāsāk transplantācijas dienā, bet un ne vēlāk kā 7 dienas pēc nieru transplantācijas un jāturpina 200 dienas pēc transplantācijas.

Pieaugušie un pediatriem pacienti, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg kuri ir nieru transplantāta recipienti

Letermovīra ieteicamā deva ir 480 mg vienreiz dienā, ko var lietot, izmantojot četras 120 mg paciņas.

Devas pielāgošana pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri ir nieru transplantāta recipienti

Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

- Ja ciklosporīna lietošanu sāk pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas, letermovīra nākamā deva jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā.
- Ja pēc letermovīra lietošanas uzsākšanas ciklosporīna lietošanu pārtrauc, letermovīra nākamā deva jāpalielina līdz 480 mg vienreiz dienā.
- Ja augsta ciklosporīna līmeņa dēļ ciklosporīna lietošanu uz laiku pārtrauc, letermovīra deva nav jāpielāgo.

Izlaista deva

Norādiet pacientiem, ka tad, ja viņi ir izlaiduši letermovīra devu, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Ja viņi par to neatceras līdz nākamās devas lietošanas laikam, aizmirstā deva ir jāizlaiž un jāatgriežas pie ierastās shēmas. Pacienti nedrīkst divkārtot nākamo devu vai lietot parakstīto lielāku devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma dēļ letermovīra deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vieglu (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) līdz vidēji smagu (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumu gadījumā letermovīra deva nav jāpielāgo. Letermovīru nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgi aknu un nieru darbības traucējumi

Letermovīru nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi un vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem letermovīra devas pielāgošana nav jāiesaka. Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) neatkarīgi no tā, vai viņiem tiek veikta dialīze. Efektivitāte un drošums pacientiem ar NSTS nav pierādīts.

Pediatriskā populācija

Letermovīra drošums un efektivitāte HSCT pacientiem ar ķermeņa masu līdz 5 kg, vai nieru transplantāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg nav pierādīta. Dati nav pieejami. Farmakokinētiskā/ farmakodinamiskā ekstrapolācija nevar pamatot nekādus ieteikumus par devām nieru transplantāta pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai (norijot vai caur enterālu barošanas zondi).

Letermovīra granulas jālieto iekšķīgi, samaisot ar 1-3 tējkarotēm mīksta ēdiena vai ievadot caur nazogastrālo zondi (NG zonde) vai kuņģa zondi (K zonde) (skatīt 6.6. apakšpunktu). Nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt, jo šie lietošanas veidi nav pētīti. Pēc zāļu ievadīšanas pacients var ieturēt papildu maltīti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar pimoziņu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar melnā grauda alkaloīdiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu:

- dabigatrāna, atorvastatīna, simvastatīna, rosuvastatīna vai pitavastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CMV DNS kontrole HSCT recipientiem

Letermovīra drošums un efektivitāte pacientiem pēc HSCT procedūras ar negatīvu CMV DNS testa rezultātu pirms profilakses uzsākšanas ir pierādīta 3. fāzes pētījumā (P001). CMV DNS tika kontrolēta katru nedēļu, līdz 14. nedēļai pēc transplantācijas, pēc tam reizi divās nedēļās, līdz 24. nedēļai pēc transplantācijas. Ja CMV DNS līmenis asinīs bija klīniski nozīmīgs vai attīstījās slimība, letermovīra profilaktiskā lietošana tika pārtraukta un sāka aprūpes standartam atbilstoša apsteidzoša terapija (*pre-emptive therapy*, PET) vai ārstēšana. Pacientiem, kuri uzsāka letermovīra profilaktisko lietošanu un kuru sākotnējā CMV DNS testa rezultāti pēc tam izrādījās pozitīvi, profilaksi varēja turpināt, ja viņi neatbilda PET kritērijiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību vai samazināta terapeitiskā efekta risks zāļu mijiedarbības dēļ

Lietojot vienlaicīgi letermovīru un noteiktas zāles, var rasties zināma vai iespējama nozīmīga zāļu mijiedarbība, kas dažos gadījumos var izraisīt:

- iespējams, klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības izteiktākas vienlaicīgi lietoto zāļu vai letermovīra iedarbības dēļ;
- nozīmīgu vienlaicīgi lietoto zāļu plazmas koncentrācijas pazemināšanos, kā rezultātā var samazināties vienlaicīgi lietoto zāļu terapeitiskais efekts.

2. tabulā skatīt norādījumus par to, kā novērst vai ārstēt šo zināmo vai potenciāli nozīmīgo zāļu mijiedarbību, kā arī ieteikumus par devām (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Letermovīrs piesardzīgi jālieto kopā ar zālēm, kas ir CYP3A substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanils, fentanils un hinidīns), jo vienlaicīgas lietošanas gadījumā var paaugstināties CYP3A substrātu koncentrācija plazmā. Ieteicama stingra uzraudzība un/vai vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīna, takrolīma un sirolīma lietošanu parasti iesaka rūpīgāk kontrolēt pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā arī pēc tam, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Letermovīrs ir mērens enzīmu un transportproteīnu induktors. Inducēšana var izraisīt dažu metabolizēto un transportēto zāļu koncentrācijas plazmā samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ ir ieteicama vorikonazola terapeitiskā kontrole (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Dabigatrāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ.

Letermovīrs var palielināt OATP1B1/3 transportēto zāļu, piemēram, daudzu statīnu, koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. tabulu).

Palīgvielas

PREVYMIS satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vispārīga informācija par iedarbības atšķirībām atkarībā no konkrētās letermovīra terapijas shēmas

-Paredzamā letermovīra iedarbība plazmā atšķiras atkarībā no izmantotās devu shēmas (skatīt tabulu 5.2. apakšpunktā). Tādēļ letermovīra mijiedarbības ar zālēm klīniskās sekas būs atkarīgas no tā, kura letermovīra shēma tiek lietota un vai letermovīrs tiek kombinēts ar ciklosporīnu.

-Ciklosporīna un letermovīra kombinācija var izraisīt izteiktāku vai papildu iedarbību uz vienlaicīgi lietotajām zālēm, salīdzinot ar atsevišķi lietotu letermovīru (skatīt 2. tabulu).

Citu zāļu ietekme uz letermovīru

Letermovīra eliminācijas mehānisms *in vivo* ir ekskrēcija kopā ar žulti un glikuronizēšanās. Šo mehānismu relatīvā loma nav zināma. Abos eliminācijas mehānismos ietilpst aktīva uzņemšana hepatocītos, ko pastarpina aknās esošie aktīvie transportproteīni OATP1B1/3. Pēc uzņemšanas letermovīra glikuronizēšanos pastarpina UGT1A1 un 3. Letermovīrs ir pakļauts arī P-gp un BCRP aktīvā transporta izvadišanai aknās un zarnās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles metabolizējošo enzīmu vai transportproteīnu induktori

Letermovīra lietošana (ar ciklosporīnu vai bez tā) vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem transportproteīnu (piemēram, P-gp) un/vai enzīmu (piemēram, UGT) induktoriem nav ieteicama, jo tādā gadījumā letermovīra kopējā iedarbība var būt vājāka par terapeitisko (skatīt 2. tabulu).

- Spēcīgi induktori ir, piemēram, rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, rifabutīns un fenobarbitāls.
- Vidēji spēcīgi induktori ir, piemēram, tioridazīns, modafinils, ritonavīrs, lopinavīrs, efavirenzs un etravirīns.

Rifampicīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā letermovīra koncentrācija plazmā sākotnēji palielinājās (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas dēļ), kas nav klīniski nozīmīgi, un, turpinot vienlaicīgu ritonavīra

lietošanu, tam sekoja letermovīra koncentrācijas plazmā klīniski nozīmīga samazināšanās (P-gp/UGT indukcijas dēļ) (skatīt 2. tabulu).

Citu zāļu papildu iedarbība uz letermovīru, kas ir būtiska kombinējot ar ciklosporīnu

OATP1B1 vai 3 inhibitori

Letermovīra lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitori, var izraisīt letermovīra koncentrācijas paaugstināšanos plazmā. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru), pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg ieteicamā letermovīra deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 2. tabulu, kā arī 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs iekšķīgi jālieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, ja citi OATP1B1/3 inhibitori tiek pievienoti letermovīram kombinācijā ar ciklosporīnu. -OATP1B1 inhibitori ir, piemēram, gemfibrozils, eritromicīns, klaritromicīns un vairāki proteāžu inhibitori (atazanavīrs, simeprevīrs).

P-gp/BCRP inhibitori

In vitro iegūtie rezultāti norāda, ka letermovīrs ir P-gp/BCRP substrāts. Ar itrakonazola izraisīto P-gp/BCRP inhibīciju saistītās letermovīra koncentrācijas plazmā pārmaiņas nebija klīniski nozīmīgas.

Letermovīra ietekme uz citām zālēm

Zāles, kas tiek eliminētas metabolisma ceļā vai kuras ietekmē aktīvais transports

Letermovīrs ir vispārējs enzīmu un transportproteīnu induktors *in vivo*. Ja vien konkrētais enzīms vai transportproteīns netiek arī inhibēti (skatīti tālāk tekstā), ir gaidāma indukcija. Tādēļ letermovīrs var izraisīt vienlaikus lietoto galvenokārt ar metabolisma vai aktīvā transporta starpniecību eliminēto zāļu iedarbības plazmā un efektivitātes samazināšanos.

Indukcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Sagaidāms, ka pilna indukcija iestāsies pēc letermovīra terapijas 10-14 dienām. Laiks, kas nepieciešams konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā.

Letermovīrs *in vitro* ir CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 un OAT3 inhibitors *in vivo* būtiskās koncentrācijās. Ir pieejami *in vivo* pētījumi par kopējo ietekmi uz CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 papildus CYP2C19. Kopējā iedarbība uz citiem uzskaitītajiem enzīmiem un transportproteīniem nav zināma. Sīkāka informācija ir sniegta tālāk tekstā.

Nav zināms, vai letermovīrs var ietekmēt piperacilīna/tazobaktāma, amfotericīna B un mikafungīna iedarbību. Iespējamā mijiedarbība starp letermovīru un šīm zālēm nav pētīta. Teorētiski ir iespējams, ka iedarbība samazināsies indukcijas rezultātā, bet šī efekta apjoms un līdz ar to arī klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

Zāles, ko metabolizē CYP3A

In vivo letermovīrs ir mērens CYP3A inhibitors. Lietojot letermovīru vienlaicīgi ar perorāli lietojamu midazolāmu (CYP3A substrātu), midazolāma koncentrācija plazmā paaugstinās 2-3 reizes.

Letermovīra vienlaicīgas lietošanas gadījumā var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto CYP3A substrātu koncentrācija plazmā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

-Šādas zāles ir, piemēram, daži imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms), HMG-CoA reduktāzes inhibitori un amiodarons (skatīt 2. tabulu). Pimozīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A inhibīcijas efekta apjoms ir atkarīgs no letermovīra ievadīšanas veida un no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns.

No laika atkarīgas inhibīcijas un vienlaicīgas indukcijas rezultātā enzīmu kopējā inhibējošā iedarbība var tikt sasniegta tikai pēc 10-14 dienām. Konkrēto ietekmei pakļauto zāļu līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai nepieciešamais laiks ietekmēs arī laiku, kas nepieciešams, lai sasniegtu pilnu iedarbību uz koncentrāciju plazmā. Kad terapija tiek pabeigta, būs nepieciešamas 10-14 dienas, lai izzustu inhibējošais efekts. Ja tiek īstenota kontrole, tā ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc letermovīra

lietošanas uzsākšanas un beigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu), kā arī gadījumos, kad tiek mainīts letermovīra ievadīšanas veids.

Zāles, kuras transportē OATP1B1/3

Letermovīrs ir OATP1B1/3 transportproteīnu inhibitors. Lietojot letermovīru, var klīniski nozīmīgi paaugstināties vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir OATP1B1/3 substrāti, koncentrācija plazmā.

-Šādas zāles ir, piemēram, HMG-CoA reduktāzes inhibitori, feksofenadīns, repaglinīds un gliburīds (skatīt 2. tabulu). Salīdzinot letermovīra shēmu, kurā ciklosporīns neietilpst, iedarbība pēc intravenozas lietošanas ir izteiktāka nekā pēc perorālas letermovīra lietošanas.

OAT1B1/3 inhibējošā iedarbība uz vienlaicīgi lietotajām zālēm visticamāk ir intensīvāka, ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgu OATP1B1/3 inhibitoru). Tas ir jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar OATP1B1/3 substrātu laikā.

Zāles, ko metabolizē CYP2C9 un/vai CYP2C19

Letermovīra lietošana vienlaikus ar vorikonazolu (CYP2C19 substrātu) izraisa plazmā esošā vorikonazola koncentrācijas būtisku samazināšanos, un tas norāda, ka letermovīrs ir CYP2C19 induktors. CYP2C9, iespējams, arī tiks inducēts. Letermovīrs var samazināt CYP2C9 un/vai CYP2C19 substrātu iedarbību, kā rezultāts var būt subterapeitisks līmenis.

-Šādas zāles ir, piemēram, varfarīns, vorikonazols, diazepāms, lansoprazols, omeprazols, esomeprazols, pantoprazols, tilidīns un tolbutamīns (skatīt 2. tabulu).

Paredzams, ka iedarbība būs mazāk izteikta, lietojot perorālu letermovīru bez ciklosporīna, nekā lietojot intravenozu letermovīru ar ciklosporīnu vai bez tā vai perorālu letermovīru ar ciklosporīnu. Tas jāņem vērā, ja letermovīra shēma tiek mainīta ārstēšanas ar CYP2C9 vai CYP2C19 substrātu laikā. Skatīt arī vispārīgo informāciju par inducēšanu iepriekš tekstā, lai uzzinātu par mijiedarbības attīstības laiku.

Zāles, ko metabolizē CYP2C8

In vitro letermovīrs inhibē CYP2C8, bet tas var arī inducēt CYP2C8, atkarībā no induktora potenciāla. Kopējais efekts *in vivo* nav zināms.

-Zāles, kuras eliminē galvenokārt CYP2C8, ir, piemēram, repaglinīds (skatīt 2. tabulu). Repaglinīda un letermovīra vienlaicīga lietošana, neatkarīgi no tā, vai tiek lietots ciklosporīns, nav ieteicama.

Zāles, ko zarnās transportē P-gp

Letermovīrs ir zarnu P-gp induktors. Letermovīra lietošanas rezultāts var būt klīniski nozīmīga vienlaicīgi lietoto zāļu, kuras zarnās nozīmīgā mērā transportē P-gp, koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šādas zāles ir, piemēram, dabigatrans un sofobuvīrs.

Zāles, kuras metabolizē CYP2B6 un UGT1A1 vai transportē BCRP vai OATP2B1

Letermovīrs ir vispārējs induktors *in vivo*, taču ir novērots, ka tas inhibē CYP2B6 un UGT1A1, BCRP un OATP2B1 *in vitro*. Kopējais efekts *in vivo* nav zināms. Tādēļ zāļu, kas ir šo enzīmu vai transportproteīnu substrāti, koncentrācija plazmā var palielināties vai samazināties, ja šīs zāles lieto kopā ar letermovīru. Var būt ieteicama papildus kontrole; skatīt informācijā par šo zāļu lietošanu.

- CYP2B6 metabolizētas zāles ir, piemēram, bupropions.

- UGT1A1 metabolizētas zāles ir, piemēram, raltegravīrs un dolutegravīrs.

- BCRP transportētas zāles ir, piemēram, rosuvastatīns un sulfasalazīns.

- OATP2B1 transportētas zāles ir, piemēram, celiprolols.

Zāles, ko transportē nieru transportproteīns OAT3

In vitro dati liecina, ka letermovīrs ir OAT3 inhibitors, tādēļ letermovīrs, iespējams, ir OAT3 inhibitors *in vivo*. OAT3 transportēto zāļu koncentrācija plazmā var būt palielināta.

-OAT3 transportētas zāles ir, piemēram, ciprofloksacīns, tenofovīrs, imipenēms un cilastīns.

Vispārīga informācija

Ja letermovīra lietošanas dēļ pielāgo vienlaicīgi lietoto zāļu devu, pēc letermovīra lietošanas beigām devas jāpielāgo vēlreiz. Mainot ievadīšanas veidu vai imūnsupresantu, var būt nepieciešama arī devu pielāgošana.

2. tabulā uzskaitīta pierādīta vai potenciāli klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība. Aprakstītā zāļu mijiedarbība ir pamatota ar letermovīra pētījumiem par pieaugušajiem vai arī tā ir paredzamā zāļu un letermovīra mijiedarbība (skatīt 4.3., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

2. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par devu, lietojot kombinācijā ar citām zālēm. Ņemiet vērā, ka tabula nav izsmēloša, taču sniedz klīniski nozīmīgas mijiedarbības piemērus. Skatīt arī vispārīgo informāciju par zāļu mijiedarbību iepriekš tekstā.

Ja nav norādīts citādi, mijiedarbības pētījumi ir veikti, perorālu letermovīru bez ciklosporīna lietojot pieaugušajiem. Lūdzu, ņemiet vērā, ka mijiedarbības potenciāls un klīniskās sekas var atšķirties atkarībā no tā, vai letermovīrs tiek lietots perorāli vai intravenozi un vai vienlaicīgi tiek lietots ciklosporīns. Ja tiek mainīts ievadīšanas veids vai imūnsupresants, ir vēlreiz jāpārskata ieteikumi vienlaicīgai lietošanai.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Antibiotikas		
nafcilīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Nafcilīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un nafcilīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Pretsēnīšu līdzekļi		
flukonazols (viena 400 mg deva)/ letermovīrs (viena 480 mg deva)	↔ flukonazols AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovīrs AUC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Mijiedarbība līdzsvara koncentrācijā nav pētīta. Paredzams: ↔ flukonazols ↔ letermovīrs	Deva nav jāpielāgo.
itrakonazols (200 mg vienreiz dienā p.o.)/ letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↔ itrakonazols AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovīrs AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Deva nav jāpielāgo.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
posakonazols [‡] (viena 300 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ posakonazols AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Deva nav jāpielāgo.
vorikonazols [‡] (200 mg divreiz dienā)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↓ vorikonazols AUC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 indukcija)	Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ir ieteicama vorikonazola terapeitiskā kontrole [#] . Tas ir jādara pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Rifabutīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
rifampicīns		
(viena 600 mg deva p.o.)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(viena 600 mg deva intravenozi)/ letermovīrs (viena 480 mg deva p.o.)	↔ letermovīrs AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcija)	
(600 mg vienreiz dienā p.o.)/ letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3 un/vai P-gp inhibīcijas un P-gp/UGT indukcijas summa)	
(600 mg vienreiz dienā p.o. (24 stundas pēc rifampicīna)) [§] / letermovīrs (480 mg vienreiz dienā p.o.)	↓ letermovīrs AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp/UGT indukcija)	
Antipsihotiskie līdzekļi		

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
tioridazīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Tioridazīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un tioridazīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Endotēlīna antagonisti		
bosentāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Bosentāns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Pretvīrusu līdzekļi		
aciklovīrs [‡] (viena 400 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ aciklovīrs AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Deva nav jāpielāgo.
valaciklovīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ valaciklovīrs	Deva nav jāpielāgo.
Augu izcelsmes līdzekļi		
divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Divšķautņu asinszāle var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un divšķautņu asinszāles vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Zāles HIV infekcijas ārstēšanai		
efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↑ vai ↓ efavirenz (CYP2B6 inhibīcija vai indukcija)	Efavirenz var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un efavirenza vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
etravirīns, nevirapīns, ritonavīrs, lopinavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Šie pretvīrusu līdzekļi var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un šo pretvīrusu līdzekļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
HMG-CoA reduktāzes inhibitori		
atorvastatīns [‡] (viena 20 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ atorvastatīns AUC 3,29 (2,84, 3,82) C_{max} 2,17 (1,76, 2,67) (CYP3A un OATP1B1/3 inhibīcija)	Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Lietojot vienlaicīgi ar letermovīru, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā[#]. Lai gan attiecīgi pētījumi nav veikti, pēc letermovīra lietošanas vienlaikus ar ciklosporīnu ir paredzams, ka atorvastatīna koncentrācija plazmā palielināsies straujāk nekā tad, ja būs lietots tikai letermovīrs. Ja letermovīrs tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, atorvastatīns ir kontrindicēts.
simvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (CYP3A, OATP1B1/3 inhibīcija)	Letermovīrs var būtiski paaugstināt šo statīnu koncentrācijas plazmā. Vienlaicīga lietošana tikai ar letermovīru nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, šo statīnu lietošana ir kontrindicēta.
fluvastatīns, pravastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (OATP1B1/3 un/vai BCRP inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt statīna koncentrāciju plazmā. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar šiem statīniem, var būt nepieciešama statīna devas samazināšana[#]. Ar statīniem saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, miopātijas, gadījumā jāveic stingra uzraudzība. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, pravastatīns nav ieteicams, bet, lietojot fluvastatīnu, iespējams būs jāsamazina tā deva[#]. Ir rūpīgi jākontrolē ar statīniem saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, miopātija.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Imūnsupresanti		
ciklosporīns (viena 50 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ ciklosporīns AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A inhibīcija)	Ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra deva pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu) un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāsamazina līdz 240 mg vienreiz dienā. Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīru iekšķīgi lieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē ciklosporīna koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo ciklosporīna deva [#] .
ciklosporīns (viena 200 mg deva)/ letermovīrs (240 mg dienā)	↑ letermovīrs AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 inhibīcija)	
mikofenolāta mofetils (viena 1 g deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ mikofenolskābe AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovīrs AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Deva nav jāpielāgo.
sirolims [‡] (viena 2 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ sirolims AUC 3,40 (3,01, 3,85) C _{max} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A inhibīcija) Mijiedarbība nav pētīta Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra terapijas laikā mainot PREVYMIS ievadīšanas veidu vai pārtraucot letermovīra lietošanu, bieži jākontrolē sirolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo sirolima deva [#] . Bieža sirolima koncentrācijas kontrolēšana tiek ieteikta, uzsākot vai pārtraucot ciklosporīna vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru. Kad letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par sirolima devām, kad tas tiek lietots kopā ar ciklosporīnu, skatīt arī informācijā par sirolima lietošanu. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu, sirolima koncentrācija var palielināties daudz vairāk, nekā lietojot tikai letermovīru.
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (480 mg dienā)	↑ takrolims AUC 2,42 (2,04, 2,88) C _{max} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra terapijas laikā mainot letermovīra ievadīšanas veidu vai pārtraucot tā lietošanu, bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un atbilstoši jāpielāgo takrolima deva [#] .

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
takrolims (viena 5 mg deva)/ letermovīrs (80 mg divreiz dienā)	↔ letermovīrs AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Perorālie kontracepcijas līdzekļi		
etinilestradiols (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrels (LNG) [‡] (0,15 mg) viena deva/ letermovīrs (480 mg dienā)	↔ EE AUC 1,42 (1,32, 1,52) C _{max} 0,89 (0,83, 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30, 1,43) C _{max} 0,95 (0,86, 1,04)	Deva nav jāpielāgo.
Citi sistēmiskas iedarbības perorālai kontracepcijai izmantoti steroīdi	Risks – ↓ kontracepcijai izmantoti steroīdi	Letermovīrs var samazināt citu perorālai kontracepcijai izmantotu steroīdu koncentrāciju, tādējādi ietekmējot to efektivitāti. Lai nodrošinātu adekvātu kontraceptīvu iedarbību, lietojot perorālu kontracepcijas līdzekli, jāizvēlas zāles, kas satur EE un LNG.
Pretdiabēta zāles		
repaglinīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ vai ↓ repaglinīds (CYP2C8 indukcija, CYP2C8 un OATP1B inhibīcija)	Letermovīrs var paaugstināt vai pazemināt repaglinīda koncentrāciju plazmā. Kopējā ietekme nav zināma. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka ciklosporīna izraisītas OATP1B papildus inhibīcijas dēļ repaglinīda koncentrācija plazmā palielināsies. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama [#] .
gliburīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ gliburīds (OATP1B1/3 inhibīcija, CYP3A inhibīcija, CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var paaugstināt gliburīda koncentrāciju plazmā. Bieži kontrolēt glikozes koncentrāciju ieteicams pirmajās 2 nedēļās pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai beigta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida nomaiņas. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, konkrētus ieteikumus par devām skatīt arī informācijā par gliburīda lietošanu.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Pretepilepsijas zāles (skatīt arī vispārīgo tekstu)		
karbamazepīns, fenobarbitāls	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Karbamazepīns vai fenobarbitāls var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un karbamazepīna vai fenobarbitāla vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija) ↓ fenitoīns (CYP2C9/19 indukcija)	Fenitoīns var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīrs var pazemināt fenitoīna koncentrāciju plazmā. Letermovīra un fenitoīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Perorāli antikoagulanti		
varfarīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ varfarīns (CYP2C9 indukcija)	Letermovīrs var pazemināt varfarīna koncentrācijas plazmā. Lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar letermovīru, bieži jākontrolē starptautiskā normalizētā attiecība (INR) [#] . Kontrole ir ieteicama pirmās 2 nedēļas pēc tam, kad letermovīra lietošana tiek uzsākta vai pārtraukta, kā arī pēc letermovīra ievadīšanas veida vai imūnsupresanta maiņas.
dabigatrāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ dabigatrāns (P-gp indukcija zarnās)	Letermovīrs var pazemināt dabigatrāna koncentrāciju plazmā un var samazināt dabigatrāna efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas dabigatrāna lietošanas dabigatrāna samazinātas efektivitātes riska dēļ. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, dabigatrāns ir kontrindicēts.
Sedatīvie līdzekļi		
midazolāms (viena 1 mg intravenozi ievadīta deva)/ letermovīrs (240 mg p.o. vienreiz dienā) midazolāms (viena 2 mg deva p.o.)/ letermovīrs (240 mg p.o. vienreiz dienā)	↑ midazolāms intravenozi: AUC 1,47 (1,37, 1,58) C _{max} 1,05 (0,94, 1,17) PO: AUC 2,25 (2,04, 2,48) C _{max} 1,72 (1,55, 1,92) (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgi lietojot letermovīru un midazolāmu, nepieciešama cieša klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Jāapsver midazolāma devas pielāgošanas nepieciešamība. [#] Midazolāma koncentrācija plazmā var paaugstināties vairāk, ja perorāls midazolāms vienlaicīgi ar letermovīru tiek ievadīts klīniskajā praksē, nevis pētījumā izmantotajās devās.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju [†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C _{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
Opioīdu agonisti		
Piemēri: alfentanils, fentanils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ CYP3A metabolizēti opioīdi (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams bieži kontrolēt ar šīm zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības. Var būt jāpielāgo CYP3A metabolizētu opioīdu deva [#] (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzraudzība ir ieteicama arī, ja tiek mainīts ievadīšanas veids. Ja letermovīrs tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu, ir paredzams, ka CYP3A metabolizētu opioīdu koncentrācija plazmā paaugstināsies vairāk. Lietojot letermovīru kombinācijā ar ciklosporīnu un alfentanilu vai fentanilu, jāveic stingra klīniska uzraudzība attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju. Skatīt attiecīgo informāciju par parakstīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pretaritmijas zāles		
amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ amiodarons (galvenokārt CYP3A inhibīcija un CYP2C8 inhibīcija vai indukcija)	Letermovīra lietošana var palielināt amiodarona koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicama bieža uzraudzība attiecībā uz amiodarona izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Ja amiodarons tiek lietots vienlaicīgi ar letermovīru, regulāri jākontrolē amiodarona koncentrācija [#] .
hinidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ hinidīns (CYP3A inhibīcija)	Letermovīra lietošana var paaugstināt hinidīna koncentrāciju plazmā. Lietojot letermovīru kopā ar hinidīnu, jāveic stingra klīniskā uzraudzība. Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu [#] .
Sirds un asinsvadu sistēmas zāles		
digoksīns [‡] (viena 0,5 mg deva)/ letermovīrs (240 mg divreiz dienā)	↔ digoksīns AUC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gp indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Protonsūkņa inhibitori		
omeprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ omeprazols (CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ietekme uz koncentrāciju[†] vidējo attiecību (90 % ticamības intervāls) AUC un C_{max} vērtībām (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar letermovīru
pantoprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ pantoprazols (iespējamais iemesls ir CYP2C19 indukcija) Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ letermovīrs	Letermovīra lietošana var samazināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.
Modrību veicinoši līdzekļi		
modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ letermovīrs (P-gp/UGT indukcija)	Modafinils var samazināt letermovīra koncentrāciju plazmā. Letermovīra un modafinila vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
* Šī tabula nav pilnīga. [†] ↓ = samazinājums, ↑ = pieaugums ↔ = nav klīniski nozīmīgu pārmaiņu ‡ Vienpusējs mijiedarbības pētījums, kurā vērtēta letermovīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm. § Šie ir dati par rifampicīna ietekmi uz letermovīru 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas lietošanas. # Skatīt atbilstošo zāļu aprakstu.		

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par letermovīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā, kā arī sievietēm fertīlā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju, letermovīrs nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai letermovīrs izdalās cilvēka pienā.

Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka letermovīrs izdalās mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam vai zīdainim.

Par to, vai jāpārtrauc barošana ar krūti vai uz laiku/pavisam jāpārtrauc ārstēšanās ar letermovīru, jālemj, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un ārstēšanas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Žurkām nekonstatēja ietekmi uz mātišu fertilitāti. Neatgriezenisku toksisku iedarbību uz sēkliniekiem un fertilitātes traucējumus novēroja žurku tēviņiem, bet ne peļu vai pētiķu tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Letermovīrs var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas ar letermovīru laikā daži pacienti ir ziņots par nogurumu un vertigo, kas var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Letermovīra drošuma vērtējums bija balstīts uz trīs 3. fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem.

HSCT

Pētījumā P001 565 pieauguši *HSCT* recipienti saņēma letermovīru vai placebo līdz 14. pēctransplantācijas nedēļai un drošumu novēroja līdz 24. pēctransplantācijas nedēļai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 1 % pētāmo personu letermovīra grupā un biežāk nekā placebo lietotājiem, bija slikta dūša (7,2 %), caureja (2,4 %) un vemšana (1,9 %). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc letermovīra lietošana, bija slikta dūša (1,6 %), vemšana (0,8 %) un sāpes vēderā (0,5 %).

Pētījumā P040 218 pieauguši *HSCT* recipienti saņēma letermovīru vai placebo laikā no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc *HSCT*, un drošums šai grupā tika novērots līdz 48. nedēļai pēc *HSCT* (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda letermovīra drošuma profilam pētījumā P001.

Nieres transplantācija

Pētījumā P002 292 pieauguši nieres transplantāta recipienti saņēma letermovīru līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja letermovīru klīniskos pētījumos, konstatētas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot letermovīru

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Retāk	samazināta ēstgriba
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	disgeizija, galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
Retāk	vertigo
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša, caureja, vemšana
Retāk	sāpes vēderā
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk	muskuļu spazmas
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Retāk	nespēks, perifēra tūska

Pediatriskā populācija

Letermovīra drošuma novērtējums pediatriskiem pacientiem vecumā no piedzimšanas brīža līdz 18 gadiem ir pamatots ar 2.b fāzes klīniskā pētījuma (P030) rezultātiem. Pētījumā P030 63 *HSCT* recipienti terapiju ar letermovīru saņēma līdz 14. nedēļai pēc *HSCT*. Dalībnieku vecuma sadalījums bija šāds: 28 pusaudži, 14 bērni vecumā no 7 līdz mazāk nekā 12 gadiem, 13 bērni vecumā no 2 līdz mazāk nekā 7 gadiem un 8 bērni līdz 2 gadu vecumam (5 dalībnieku vecums bija mazāk nekā 1 gads). Nevēlamās blakusparādības atbilda blakusparādībām, kādas novērotas letermovīra klīniskajos pētījumos par pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par letermovīra pārdozēšanu cilvēkam nav. 1. fāzes klīnisko pētījumu laikā 86 veselas pieaugušas pētāmās personas līdz 14 dienām saņēma letermovīra devas no 720 mg līdz 1 440 mg dienā. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs kā klīniskajai devai 480 mg dienā. Letermovīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nevēlamas blakusparādības, un veikt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

Nav zināms, vai, veicot dialīzi, no sistēmiskās asinsrites būs iespējams izvadīt nozīmīgu letermovīra daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX18

Darbības mehānisms

Letermovīrs inhibē CMV DNS termināzes kompleksu, kas nepieciešams vīrusu kopiju DNS šķelšanai un iepakojšanai. Letermovīrs ietekmē pareiza vienības garuma genomu veidošanos un virionu nobriešanu.

Pretvīrusu aktivitāte

Letermovīra EC₅₀ mediāna pret klīnisko CMV izolātu kolekciju infekcijas šūnu kultūru modelī bija 2,1 nM (diapazons=0,7 nM līdz 6,1 nM, n=74).

Vīrusu rezistence

Šūnu kultūrā

CMV gēni UL51, UL56 un UL89 kodē CMV DNS termināzes apakšvienības. Šūnu kultūrā apstiprināti CMV mutanti ar samazinātu jutību pret letermovīru. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē substitūcijas pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) un pUL89 (N320H, D344E) bija 1,6- līdz < 10 reižu lielākas nekā dabīgajam veida atsaucēs vīrusam; maz ticams, ka šīs substitūcijas ir klīniski nozīmīgas. EC₅₀ vērtības rekombinantiem CMV mutantiem, kuri ekspresē A95V substitūciju pUL51 vai N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S un R369T substitūcijas pUL56, bija 10 līdz 9300 reižu lielākas nekā dabīgajam veida atsaucēs vīrusam; dažas no šīm substitūcijām ir novērotas pacientiem, kuriem klīniskajos pētījumos bija neveiksmīga profilakse (skatīt tālāk tekstā).

Klīniskos pētījumos

2.b fāzes pētījumā, kurā vērtēja letermovīra 60, 120 vai 240 mg dienas devu vai placebo lietošanu līdz 84 dienām 131 pieaugušam HSCT recipientam, DNS sekvenču analīzi UL56 izvēlētam reģionam (231.-369. aminoskābei) veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 12 ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, kurām profilakse bijusi neveiksmīga un kurām bija pieejami analīzei nepieciešamie paraugi. Vienai pētāmī personai (kura saņēma 60 mg dienā) bija pret letermovīru rezistents genotipa variants (GV) (V236M).

3. fāzes pētījumā (P001) DNS sekvenču analīzi visiem UL56 un UL89 kodējošiem reģioniem veica, izmantojot paraugus, kas iegūti no 40 ar letermovīru ārstētām pieaugušām pētāmām personām FAS populācijā, kuras pacientiem profilakse bijusi neveiksmīga un ir pieejami analīzei izmantotajiem paraugi. Divām pētāmajām personām tika konstatēti pret letermovīru rezistenti GV, abi ar substitūcijām pUL56. Vienai pētāmī personai bija V236M substitūcija, bet otrai pētāmī personai bija E237G substitūcija. Vēl vienai pētāmī personai, kurai bija nosakāma CMV DNS pētījuma sākumā (un līdz ar to tā neietilpa FAS populācijā), bija C325W un R369T substitūcijas pUL56, kas noteiktas pēc letermovīra lietošanas beigām.

3. fāzes pētījumā (P040) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvenču analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 32 pieaugušiem dalībniekiem (neatkarīgi no terapijas grupas), kuriem profilakse bija neveiksmīga vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

3. fāzes pētījumā (P002) visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā reģiona DNS sekvences analīze tika veikta paraugos no 52 letermovīru lietojušiem pieaugušiem dalībniekiem, kuriem radās CMV slimība vai kuri agrīni pārtrauca dalību pētījumā CMV virēmijas dēļ. Ar letermovīra rezistenci saistīto aminoskābju substitūciju īpatsvars nevienam dalībniekam nepārsniedza validēto testa robežvērtību 5 %.

2.b fāzes klīniskajā pētījumā (P030) CMV infekcijas novērtējuma vizītē visa UL51, UL56 un UL89 kodējošā DNS reģiona sekvences analīze tika veikta paraugos, kas iegūti no 10 letermovīru lietojušiem pediatriem dalībniekiem. Diviem dalībniekiem tika atklātas pavisam 2 ar letermovīra rezistenci saistītas substitūcijas, un tās abas tika kartētas pUL56 reģionā. Vienam dalībniekam atklātā aminoskābju substitūcija bija R369S, bet otram dalībniekam - C325W.

Krustotā rezistence

Krustota rezistence pret zālēm ar atšķirīgu darbības mehānismu nav ticama. Letermovīrs ir pilnībā aktīvs pret vīrusu populācijām, kurām konstatējamas rezistenci pret CMV DNS polimerāzes inhibitoriem (ganciklovīru, cidofovīru un foskarnetu) nosakošas substitūcijas. Rekombinantu CMV celmu grupa ar substitūcijām, kas nosaka rezistenci pret letermovīru, bija pilnībā jutīga pret cidofovīru, foskarnetu un ganciklovīru, izņemot rekombinantu celmu ar E237G substitūciju pUL56, kas atbilst 2,1 reizi mazākai jutībai pret ganciklovīru, salīdzinot ar dabīgā veida vīrusu.

Sirds elektrofizioloģija

Līdz 960 mg lielu intravenozi ievadītu letermovīra devu ietekmi uz QTc intervālu vērtēja randomizētā, vienas devas, ar placebo un aktīvu līdzekli (400 mg moksifloksacīna iekšķīgi) kontrolētā 4 periodu krusteniskā visaptverošā QT pētījumā 38 veselām pieaugušām pētāmām personām. Pēc 960 mg intravenozas devas ievadīšanas, kad koncentrācija plazmā ir aptuveni 2 reizes augstāka nekā pēc 480 mg intravenozas devas ievadīšanas, letermovīrs nepagarina QTc klīniski nozīmīgā apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieauguši CMV seropozitīvi allogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāta recipienti [R+]

Pētījums P001 – profilakse līdz 14. nedēļai (~100 dienas) pēc HSCT

Lai vērtētu letermovīra profilaktisku lietošanu CMV infekcijas vai slimības novēršanai, letermovīra efektivitāti vērtēja daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P001) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēna HSCT recipientiem [R+]. Pētāmās personas randomizēja (2:1) placebo vai letermovīra lietošanai pa 480 mg vienreiz dienā, devu pielāgojot līdz 240 mg, ja letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu. Randomizāciju stratificēja pēc pētnieciskā centra un CMV infekcijas reaktivācijas riska (augsts vai zems) iekļaušanas brīdī pētījumā. Letermovīra lietošanu sāka pēc HSCT (0.-28. dienā pēc HSCT) un turpināja līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Letermovīru lietoja iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija vienāda neatkarīgi no ievadīšanas veida. Pētāmās personas novēroja līdz 24. nedēļai pēc HSCT, lai konstatētu primārā efektivitātes mērķa kritērija izpildi, un novērošanu turpināja līdz 48. nedēļai pēc HSCT.

CMV DNS līmenis pacientu asinīs līdz 14. nedēļai pēc HSCT tika kontrolēts reizi nedēļā, pēc tam līdz 24. nedēļai pēc HSCT tas tika kontrolēts reizi divās nedēļās, un tad, ja CMV DNS līmenis asinīs tika uzskatīts par klīniski nozīmīgu, tika sāktas aprūpes standartam atbilstoša profilaktiska CMV infekcijas ārstēšana. Pacientu novērošana tika turpināta 48 nedēļas pēc HSCT.

No 565 ārstētajām pētāmajām personām 373 pētāmās personas saņēma letermovīru (tai skaitā 99 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu) un 192 - placebo (tai skaitā 48 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu intravenozi ievadītu devu). Laika mediāna līdz letermovīra lietošanas uzsākšanai bija 9 dienas pēc transplantācijas. Trīsdesmit septiņiem procentiem (37%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija notikusi transplantāta iedzīvošanās. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 18 – 78 gadi); 56 pacienti (15 %) bija vismaz 65 gadus veci: 58% bija vīrieši; 82% bija baltās rases pārstāvji; 10% bija aziāti; 2% bija melnās rases vai afrikāņi, un 7%

bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Pētījuma sākumā 50% pētāmo personu saņēma mieloablatīvu terapiju, 52% saņēma ciklosporīnu un 42% saņēma takrolimu. Biežākais galvenais transplantācijas iemesls bija akūta mieloleikoze (38%), mieloblastiskais sindroms (15%) un limfoma (13%). Divpadsmit procentiem (12%) pētāmo personu pētījuma sākumā bija pozitīvs CMV DNS analīzes rezultāts.

Pētījuma sākumā 31% pētāmo personu bija augsts reaktivācijas risks, kas definēts pēc viena vai vairākiem no šiem kritērijiem: pēc cilvēka leikocītu antigēna (HLA; *Human Leucocyte Antigen*) radniecīgs donors (brālis, māsa) ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem trim HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B vai -DR, haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu neatbilstību vienā no šiem četriem HLA gēna lokusiem: HLA-A, -B, -C un -DRB1; nabassaites asiņu izmantošana par cilmes šūnu avotu; transplantātu ar *ex vivo* samazinātu T šūnu skaitu izmantošana; 2. vai smagākas pakāpes transplantāta pret saimniekorganismu slimība (GVHD; *Graft-Versus-Host Disease*), kuras dēļ sistēmiski jālieto kortikosteroīdi.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P001 primārais efektivitātes mērķa kritērijs, ārstējot klīniski nozīmīgu CMV infekciju, bija definēts kā tāda CMV DNS līmeņa asinīs sastopamība, kura dēļ nepieciešama apstieidzoša CMV terapija (PET), vai CMV izraisītu mērķorgānu infekciju sastopamība. Tika izmantota pētījumu nepabeiguša pacients = neveiksmīgas ārstēšanas (NC = F) pieeja, un saskaņā ar to ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai pēc HSCT vai ja 24. nedēļā pēc HSCT nebija zināms ārstēšanas iznākums.

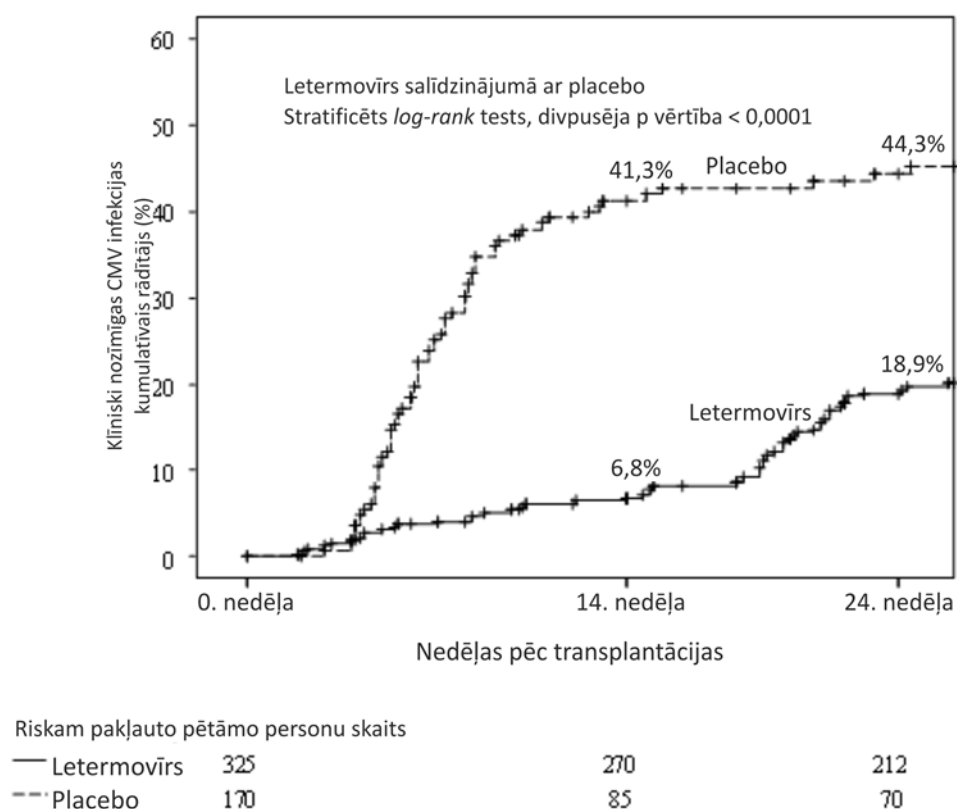
Kā redzams 4. tabulā, primārā mērķa kritērija analīzē letermovīram pierādīja labāku efektivitāti nekā placebo. Aprēķinātā terapijas atšķirība -23,5% bija statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība < 0,0001).

4. tabula. P001: efektivitātes rezultāti HSCT recipientiem (NC=F pieeja, FAS populācija)

Parametrs	Letermovīrs (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām līdz 24. nedēļai profilakse bijusi neveiksmīga)	122 (37,5)	103 (60,6)
Neveiksmes iemesli [†]		
Klīniski nozīmīga CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNS līmenis asinīs, kura dēļ nepieciešama PET pret CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV izraisīta mērķorgāna slimība	5 (1,5)	3 (1,8)
Izstāšanās no pētījuma	56 (17,2)	27 (15,9)
Nav informācijas par iznākumu	9 (2,8)	5 (2,9)
Līmenim pielāgota terapijas atšķirība (letermovīrs-placebo) [§]		
Atšķirība (95% TI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p vērtība	< 0,0001	
[†] Neveiksmes kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un pamatotas ar kategoriju hierarhiju uzskaitītajā secībā. [§] 95% TI un p vērtību terapijas atšķirībām pēc procentuālās atbildes reakcijas aprēķināja, izmantojot līmenim pielāgotu <i>Mantel-Haenszel</i> metodi, atšķirību samērojot ar paraugkopas lieluma harmonisko vidējo vērtību vienā grupā katrā līmenī (augsts vai zems risks). Statistiskās ticamības raksturošanai izmantoja vienaspusēju p vērtību ≤0,0249. FAS= pilnīgas analīzes kopa (<i>Full analysis set</i>); FAS ietver randomizētās pētāmās personas, kuras ir saņēmušas vismaz vienu pētījuma zāļu devu, un no tās ir izslēgtas pētāmās personas, kurām pētījuma sākumā ir nosakāma CMV DNS. Pieeja rīcībai trūkstošu vērtību gadījumā: pētījumu nepabeigusi pacienta=neveiksmīgas ārstēšanas (NC=F) pieeja. Izmantojot NC=F pieeju, neveiksme bija definēta kā visas pētāmās personas ar klīniski nozīmīgu CMV infekciju vai kuras pilnībā pārtrauca dalību pētījumā, vai kurām nebija datu par iznākumu 24. nedēļas pēc HSCT vizītes periodā. N=pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā. n (%)=pētāmo personu skaits (procentuālais daudzums) katrā apakškategorijā. Piebilde: to pētāmo personu īpatsvars, kurām 1. dienā bija nosakāms CMV vīrusa DNS daudzums un kuriem attīstījās klīniski nozīmīga CMV infekcija, 24. nedēļā pēc HSCT letermovīra grupā bija 64,6% (31/48), salīdzinot ar 90,9% (20/22) placebo grupā. Aprēķinātā atšķirība (95 % TI atšķirībai) bija -26,1% (-45,9%, -6,3%), ar nominālo vienaspusēju p vērtību < 0,0048.		

Faktori, kas saistīti ar klīniski nozīmīgu CMV DNS līmeni asinīs pēc 14. nedēļas pēc HSCT ar letermovīru ārstētām pētāmām personām, ietvēra augstu CMV infekcijas reaktivācijas risku pētījuma sākumā, transplantāta pret saimniekorganismu vērstu slimību, kortikosteroīdu lietošanu un CMV negatīvu donora serostatusu.

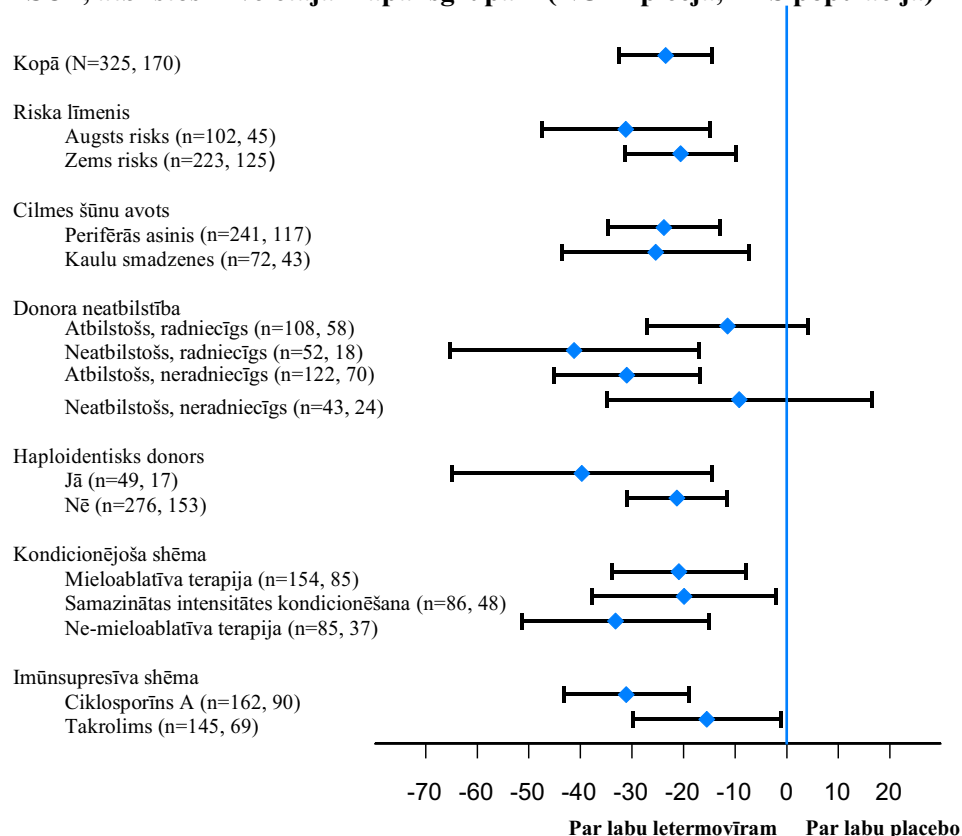
1. attēls. P001: Kaplan-Meier laika līkne līdz CMV PET uzsākšanai vai mērķorgāna CMV infekcijai laikā līdz 24. pēctransplantācijas nedēļai HSCT recipientiem (FAS populācija)



Letermovīra un placebo grupā netika novērota atšķirīga transplantātu iedzīvošanās sastopamība vai atšķirīgs laiks līdz transplantāta iedzīvošanās brīdim.

Visās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar zemu un augstu CMV reaktivācijas risku, kondicionēšanas shēmu un vienlaicīgas imūnsupresīvas terapijas saņēmējiem, letermovīra efektivitāte konsekventi bija labāka (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. P001: Metaanalīzes amplitūdu diagramma, kurā redzams anti-CMV PET uzsākušo pētāmo personu un personu ar mērķorgāna CMV infekciju īpatsvars laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT, atbilstoši izvēlētajām apakšgrupām (NC=F pieeja, FAS populācija)



Atšķirība starp letermovīru un placebo (%) un 95 % TI

NC = F, nepabeigta piedalīšanās = neveiksme. Saskaņā ar NC = F pieeju ārstēšana par neveiksmīgu tika uzskatīta tad, ja pacients piedalīšanās pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai pēc transplantācijas vai ja 24. nedēļā nebija zināms ārstēšanas iznākums.

Pētījums P040 – profilakse no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT
 Letermovīra profilakses pagarināšanas efektivitāte uz laiku no 14. nedēļas (~100 dienas) līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc HSCT pacientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (P040) pieaugušiem CMV seropozitīviem allogēnās HSCT recipientiem [R+]. Piemērotie dalībnieki, kas bija pabeiguši profilaktisko letermovīra kursu līdz ~100 dienām pēc HSCT, tika randomizēti attiecībā 2:1 letermovīra vai placebo lietošanai laikā no 14. nedēļas līdz 28. nedēļai pēc HSCT. Primārais efektivitātes kritērijs pētījuma dalībniekiem tika novērots līdz 28. nedēļai pēc HSCT, bet dalībnieku novērošana pēc terapijas pārtraukšanas tika turpināta līdz 48. nedēļai pēc HSCT.

No 218 dalībniekiem, kas saņēma terapiju, 144 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 74 dalībnieki - placebo. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20 līdz 74 gadi); 62 % bija vīrieši; 79 % bija baltās rases, 11 % bija aziāti, 2 % bija melnās rases, bet 10 % bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi. Biežākie transplantācijas iemesli bija akūta mieloideleikoze (42 %), akūta limfoleikoze (15 %) un mielodisplastiskais sindroms (11 %).

Iestājoties pētījumā, visiem dalībniekiem bija vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktori un 64 % dalībnieku bija divi vai vairāk riska faktori. Riska faktori bija šādi: HLA radniecīgs (brālis vai māsa) donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no trīs HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B vai -DR); haploidentisks donors; neradniecīgs donors ar vismaz vienu nesaderību kādā no četriem HLA gēna lokusiem (HLA-A, -B, -C vai -DRB1); nabas saites asiņu izmantošana par cilmesšūnu avotu; *ex vivo* no T limfocītiem attīrītu transplantātu izmantošana; antitimocītu globulīna ievadīšana; alemtuzumaba ievadīšana; prednizona (vai ekvivalenta līdzekļa) sistēmiska lietošana devā, kas bija ≥ 1 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P040 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 28. nedēļai pēc *HSCT*. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās mērķorgānā vai anti-CMV PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli. Tika izmantota novērotās terapijas neveiksmes (*Observed Failure; OF*) pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kuriem radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas ar virēmiju priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā, tika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīra efektivitāte bija pārāka nekā placebo, kā redzams 5. tabulā. Aprēķinātā atšķirība starp terapijas grupām bija -16,1 % un statistiski nozīmīga (vienpusējā p vērtība = 0,0005). Visās apakšgrupās pēc dalībnieku demogrāfiskajiem raksturlielumiem (vecums, dzimums, rase) un vēlīnas CMV infekcijas un slimības riska faktoriem efektivitāte pastāvīgi liecināja par labu letermovīra lietošanai.

5. tabula. P040 – efektivitātes rezultāti *HSCT* recipientiem ar vēlīnas CMV infekcijas un slimības risku (*OF* pieeja, *FAS* populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dienas lietots letermovīrs) (N=74) n (%)
Neveiksmīga terapija*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klīniski nozīmīga CMV infekcija laikā līdz 28. nedēļai†	2 (1,4)	13 (17,6)
PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV slimība mērķorgānā	1 (0,7)	2 (2,7)
Ar CMV virēmiju izstājies no pētījuma pirms 28. nedēļas	2 (1,4)	1 (1,4)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (letermovīrs (~200 dienas lietots letermovīrs) – placebo (~100 dienas lietots letermovīrs))*		
Atšķirība (95 % TI) p vērtība	-16,1 (-25,8; -6,5) 0,0005	
* Neveiksmīgās terapijas kategorijas ir savstarpēji izslēdzošas un balstītas uz kategoriju hierarhiju sakārtotā sarakstā. † Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimība mērķorgānā (pierādīta vai ticama) vai PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un dalībnieka klīnisko stāvokli. ‡ 95 % ticamības intervāli un p vērtības procentuālā atbildes reakciju skaita atšķirībām starp terapijas grupām tika aprēķinātas, izmantojot pēc stratas koriģēto Mentela-Hensela (<i>Mantel-Haenszel</i>) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (haploidentisks donors – jā vai nē). Statistiski nozīmīgas atšķirības deklarēšanai tika izmantota vienpusēja p vērtība ≤ 0,0249. Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (<i>OF</i>) pieeja. Izmantojot <i>OF</i> pieeju, neveiksmīgas terapijas gadījumi bija definēti kā visi dalībnieki, kuriem laikā no 14. nedēļas (~100 dienām) līdz 28. nedēļai (~200 dienām) pēc <i>HSCT</i> radās klīniski nozīmīga CMV infekcija vai kas šai laikā ar CMV virēmiju priekšlaicīgi izstājās no pētījuma. N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā. n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakškategorijā.		

Pētījums P002 – pieauguši CMV seronegatīvi nieres transplantāta recipienti no CMV seropozitīva donora [D+/R-]

Lai profilaktisku letermovīra lietošanu novērtētu kā CMV slimības profilakses stratēģiju nieres transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika noteikta daudzcentru, dubultmaskētā, ar aktīvām zālēm kontrolētā, vismaz līdzvērtības 3. fāzes klīniskajā pētījumā (P002), kurā piedalījās pieaugušie nieres transplantāta recipienti ar augstu risku [D+/R-]. Dalībnieki attiecībā 1:1 tika

randomizēti iedalīti grupās terapijai ar letermovīru vai valganciklovīru. Letermovīrs tika lietots kopā ar aciklovīru. Valganciklovīrs tika lietots kopā ar aciklovīra placebo. Randomizētā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas vai nelietošanas indukcijas terapijas laikā. Letermovīra vai valganciklovīra lietošana tika sākta laikā no 0. līdz 7. dienai pēc nieru transplantācijas un turpināta līdz 28. nedēļai (~200 dienas) pēc transplantācijas. Dalībnieki tika novēroti līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas.

No terapiju saņēmušajiem 589 dalībniekiem 292 dalībnieki saņēma letermovīru, bet 297 dalībnieki - valganciklovīru. Vecuma mediāna bija 51 gads (diapazons: 18 līdz 82 gadi); 72 % bija vīrieši; 84 % bija baltās rases, 2 % bija aziāti, 9 % bija melnās rases, 17 % bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi; 60 % dalībnieki nieri saņēma no miruša donora. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija iedzimta cistiskā nieru slimība (17 %), hipertensija (16 %) un cukura diabēts/diabētiska nefropātija (14 %).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs

Pētījumā P002 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija CMV slimības (CMV slimība mērķorgānā vai CMV sindroms, ko apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja) sastopamība laikā līdz 52. nedēļai pēc transplantācijas. Tika izmantota *OF* pieeja – tās gadījumā dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā vai par kuriem noteiktā laika punktā nebija datu, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Primārā mērķa kritērija analīzē letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru, kā redzams 6. tabulā.

6. tabula. P002: – efektivitātes rezultāti nieru transplantāta recipientiem (*OF* pieeja, *FAS* populācija)

Raksturlielums	Letermovīrs (N=289) n (%)	Valganciklovīrs (N=297) n (%)
CMV slimība* laikā līdz 52. nedēļai	30 (10,4)	35 (11,8)
Pēc stratas koriģētā atšķirība starp terapijas grupām (Letermovīrs-Valganciklovīrs) [†] Atšķirība (95 % TI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* CMV slimības gadījumus apstiprināja neatkarīga vērtēšanas komiteja.

[†] 95 % ticamības intervāli atbildes reakciju procentuālā skaita atšķirībai starp terapijas grupām tika aprēķināti, izmantojot pēc stratas koriģētu Mantela-Hensela (*Mantel-Haenszel*) metodi, atšķirību izsverot pēc paraugkopas lieluma harmoniskās vidējās vērtības uz grupu katrai stratai (stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošana/nelietošana indukcijas terapijas laikā).

[‡] Balstoties uz vismaz līdzvērtības robežu 10 %, letermovīrs bija vismaz līdzvērtīgs ar valganciklovīru.

Pieeja, rīkojoties ar trūkstošām vērtībām – novērotās terapijas neveiksmes (*OF*) pieeja. Izmantojot *OF* pieeju, dalībnieki, kas jebkāda iemesla dēļ priekšlaicīgi izstājās no pētījuma, netika uzskatīti par dalībniekiem ar neveiksmīgu terapiju.

Piezīme: dalībnieki, kas bija randomizēti nonākuši letermovīra grupā, *herpes simplex* vīrusa (HSV) un *varicella-zoster* vīrusa (VZV) infekcijas profilaksei saņēma aciklovīru. Valganciklovīra grupā randomizēti iedalītie dalībnieki saņēma aciklovīra placebo.

N=dalībnieku skaits katrā terapijas grupā.

n (%)=dalībnieku skaits (procentuālais skaits) katrā apakš kategorijā.

Efektivitāte visās apakšgrupās, tai skaitā pēc dzimuma, vecuma, rases, reģiona un stipri citolītiskas antilimfocītu imūnterapijas lietošanas/nelietošanas indukcijas terapijas laikā, bija līdzīga.

Pediātriskā populācija

Pētījums P030: pediātriski pacienti allogēnās asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipienti
Lai profilaktisku letermovīra lietošanu kā preventīvu CMV infekcijas vai slimības pasākumu novērtētu pediātriskiem pacientiem transplantāta recipientiem, letermovīra efektivitāte tika vērtēta daudzcentru,

nemaskētā, vienas grupas, 2.b. fāzes klīniskajā pētījumā (P030) par pediatriem pacientiem allogēnās HSCT recipientiem. Pētījuma zāļu lietošana tika sākta pēc HSCT (0.-28. dienā pēc HSCT) un turpināta līdz 14. nedēļai pēc HSCT. Pētījuma zāles tika lietotas iekšķīgi vai intravenozi; letermovīra deva bija atkarīga no vecuma, ķermeņa masas un zāļu formas.

Ārstēto 63 pētāmo personu grupā 8 pacienti bija vecumā no 0 līdz mazāk nekā 2 gadiem, 27 pacienti - vecumā no 2 līdz mazāk nekā 12 gadiem, bet 28 pacienti - vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pētījuma sākumā 87 % pētāmo personu saņēma mieloablatīvu shēmu, 67 % - ciklosporīnu, bet 27 % - takrolimu. Biežākie primārie transplantācijas iemesli bija akūta mieloleikoze (18 %) un aplastiskā anēmija (10 %) kopējā populācijā un kombinēts imūndeficīts (37,5 %) un pārmantota hemofagocītiska limfohistiocitoze (25,0 %) bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs

P030 efektivitātes mērķa kritēriji bija sekundāri un ietvēra klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamību laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT. Klīniski nozīmīga CMV infekcija bija definēta kā CMV slimības rašanās galaorgānā vai anti-CMV PET sāksana, balstoties uz dokumentētu CMV virēmiju un pētāmās personas klīnisko stāvokli. Klīniski nozīmīgas CMV infekcijas sastopamība laikā līdz 14. nedēļai pēc HSCT un laikā līdz 24. nedēļai pēc HSCT bija attiecīgi 7,1 % un 10,7 %.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra farmakokinētika ir raksturota pēc iekšķīgas un intravenozas ievadīšanas. Gan pēc perorālas, gan intravenozas lietošanas letermovīra iedarbības intensitāte palielinājās vairāk izteikti nekā proporcionāli devas lielumam. Ticamais mehānisms ir OATP1B1/3 piesātināšanās/autoinhibīcija. Letermovīra farmakokinētika ir raksturota arī pēc iekšķīgas un intravenozas lietošanas pieaugušiem HSCT recipientiem (skatīt 7. tabulu) un pediatriem pacientiem HSCT recipientiem (skatīt 9. un 10. tabulu), kā arī pēc iekšķīgas lietošanas pieaugušiem nieru transplantāta recipientiem (skatīt 8. tabulu).

Veselas pieaugušas pētāmās personas

Pēc 480 mg letermovīra devu lietošanas vienreiz dienā līdzsvara koncentrācijā AUC un C_{max} ģeometriski vidējās vērtības bija attiecīgi 71 500 ng•h/ml un 13 000 ng/ml.

Letermovīrs sasniedza līdzsvara koncentrāciju 9 – 10 dienu laikā, uzkrāšanās attiecība AUC un C_{max} bija attiecīgi 1,2 un 1.

Pieauguši HSCT recipienti

Letermovīra AUC aprēķināja, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par 3. fāzes pētījuma P001 datiem (skatīt 7. tabulu). Kopējās iedarbības atšķirības dažādām terapijas shēmām nav klīniski nozīmīgas; pētījumā P001 novērotajā kopējās iedarbības diapazonā efektivitāte bija vienāda.

7. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pieaugušiem HSCT recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognostētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenozi, bez ciklosporīna	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenozi, ar ciklosporīnu	70 300 (46 200, 106 000)
* Populācijas <i>post-hoc</i> prognozes atbilstoši populācijas FK analīzei, izmantojot 3. fāzes datus.	

Pieauguši nieru transplantāta recipienti

Letermovīra AUC tika noteikta ar populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot 3. fāzes pētījuma P002 datus (skatīt 8. tabulu). Efektivitāte visā pētījumā P002 novērotās iedarbības diapazonā bija nemainīga.

8. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pieaugušiem nierēs transplantāta recipientiem

Terapijas shēma	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
480 mg iekšķīgi, bez ciklosporīna	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg iekšķīgi, ar ciklosporīnu	57 700 (26 900; 135 000)

* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas 3. fāzes populācijas FK modeli ar mainību starp indivīdiem.
Piezīme: letermovīra FK pēc intravenozas lietošanas nierēs transplantāta recipientiem netika pētīta; taču prognozētā AUC pēc intravenozas ievadīšanas ir līdzīga modeli paredzētajai AUC pēc intravenozas ievadīšanas *HSCT* recipientiem (skatīt 7. tabulu).

Uzsūkšanās

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīrs uzsūcās strauji, un laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T_{max}) bija no 1,5 līdz 3,0 stundām. Letermovīra koncentrācijas samazināšanās notiek divās fāzēs. Aprēķināts, ka, lietojot 480 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi bez ciklosporīna, letermovīra biopieejamība pieaugušiem *HSCT* recipientiem ir aptuveni 35 %. Aprēķināts, ka biopieejamības mainība dažādiem cilvēkiem ir aptuveni 37 %. Pēc letermovīra 480 mg devas iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā, nelietojot ciklosporīnu, pieaugušiem nierēs transplantāta recipientiem aprēķinātā letermovīra biopieejamība ir aptuveni 60 %.

Ciklosporīna ietekme

Pieaugušiem *HSCT* recipientiem OATP1B inhibīcijas dēļ ciklosporīna vienlaicīga lietošana paaugstināja letermovīra koncentrāciju plazmā. Aprēķināts, ka, pacientiem lietojot 240 mg letermovīra vienreiz dienā iekšķīgi kopā ar ciklosporīnu, letermovīra biopieejamība ir aptuveni 85 %.

Ja pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg letermovīru lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, letermovīra ieteicamā deva ir 240 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg letermovīrs iekšķīgi jālieto kopā ar ciklosporīnu, letermovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra tablešu vienreizējās 480 mg devas iekšķīga lietošana kopā ar standarta treknu un kalorijām bagātu maltīti neietekmēja kopējo iedarbību (AUC) un izraisīja letermovīra maksimālā līmeņa (C_{max}) pieaugumu par aptuveni 30 %. Letermovīra tabletes drīkst lietot iekšķīgi neatkarīgi no ēdienreizēm, kā tas ir noticis klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselām pieaugušām pētāmām personām letermovīra granulu 240 mg devas vienreizēja iekšķīga lietošana kopā ar mīkstu ēdienu (pudiņu vai ābolu biezeni) izraisīja letermovīra kopējās iedarbības (AUC) palielināšanos par aptuveni 13 % un 20 % un letermovīra maksimālās koncentrācijas (C_{max}) palielināšanos par aptuveni 25 % un 33 %. Letermovīra granulas drīkst lietot ar mīkstu ēdienu, kā tas tika darīts pediatriiskā klīniskajā pētījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, aprēķināts, ka vidējais līdzsvara koncentrācijas izkļedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem ir 45,5 l.

In vitro letermovīrs plaši (98,2 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, neatkarīgi no vērtētā koncentrācijas diapazona (3 līdz 100 mg/l). Zināms piesātinājums tika novērots zemākās koncentrācijās. Letermovīra attiecība starp asinīm un plazmu ir 0,56, un tā nav atkarīga no *in vitro* novērtētā koncentrācijas diapazona (0,1 – 10 mg/l).

Preklīniskos izkļedes pētījumos letermovīrs tiek izkļiedēts orgānos un audos, augstākā koncentrācija novērojama kuņģa-zarnu traktā, žultsvados un aknās, zema koncentrācija konstatējama galvas smadzenēs.

Biotransformācija

Lielākā daļa ar letermovīru saistītās vielas plazmā ir nemainīts pamatsavienojums (96,6%). Plazmā nozīmīgi metabolīti nav konstatēti. Letermovīrs daļēji tiek eliminēts glikuronidācijas veidā, ko pastarpina UGT1A1/1A3.

Eliminācija

Ievadot veselām pieaugušām pētāmām personām intravenozi 480 mg letermovīra, tā vidējais šķietamais terminālais pusperiods ir aptuveni 12 stundas. Letermovīra galvenie eliminācijas mehānismi ir ekskrēcija kopā ar žulti, kā arī tieša glikuronizēšanās, un šis mehānisms ir saistīts ar aknu transportproteīnu OATP1B1 un 3 mediēto aktīvo izvadīšanu, kam seko UGT1A1/3 katalizēta glikuronizēšanās.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pēc 480 mg devas intravenozas ievadīšanas pieaugušiem *HSCT* recipientiem letermovīra šķietamais klīrensa ātrums līdzsvara koncentrācijā saskaņā ar aprēķiniem ir 4,84 l/h. Dažādiem pacientiem aprēķinātās klīrensa ātruma atšķirības ir 24,6 % diapazonā.

Ekskrēcija

Pēc radioloģiski iezīmēta letermovīra iekšķīgas lietošanas 93,3 % radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos. Lielākā daļa letermovīra tika izvadīta nemainīta pamatsavienojuma veidā kopā ar žulti, neliels daudzums (6 % devas) tika izvadīts acilglikuronīda metabolīta veidā izkārnījumos. Acilglikuronīds ir nestabils izkārnījumos. Ar urīnu tika izvadīts neliels daudzums letermovīra (< 2 % no devas).

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-B], 7-9 vērtējumpunkti) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-C], 10-15 vērtējumpunkti) aknu darbības traucējumiem nesaistītā letermovīra AUC bija attiecīgi aptuveni par 81 % un 4 reizes lielāks, nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas.

Izteikta nesaistītā letermovīra kopējās iedarbības palielināšanās ir paredzama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kopā ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskais pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Nesaistītā letermovīra AUC pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem (aGFĀ 31,0-56,8 ml/min/1,73 m²) un smagiem (aGFĀ 11,9-28,1 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem AUC bija aptuveni par 115 un par 81 % lielāks nekā veselām pieaugušām pētāmām personām. Letermovīra kopējās iedarbības pārmaiņas vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu dēļ neuzskata par klīniski nozīmīgām. Personas ar NSTS nav pētītas.

Pēc nieres transplantācijas (P002)

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pieaugušiem dalībniekiem ar viegliem (CrCl no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl no ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem letermovīra AUC bija aptuveni par 12 %, 27 % un 35 % lielāks nekā pieaugušiem dalībniekiem ar CrCl ≥ 90 ml/min. Šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski būtiskām.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par veselām pieaugušām pētāmām personām, aprēķināts, ka letermovīra AUC pētāmām personām ar ķermeņa masu 80-100 kg ir par 18,7 % mazāks nekā pētāmām personām, kuru ķermeņa masa ir 67 kg. Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi par pieaugušiem nieres transplantāta recipientiem (P002), pacientiem ar ķermeņa masu > 80 kg letermovīra AUC ir par 26 % mazāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 80 kg. Šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas.

Rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm par pieaugušām veselām pētāmām personām, aprēķināts, ka letermovīra AUC aziātiem ir par 33,2 % lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Šī pārmaiņa nav klīniski nozīmīga.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, letermovīra farmakokinētika pieaugušām sievietēm un pieaugušiem vīriešiem neatšķiras.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, vecums letermovīra farmakokinētiku neietekmē. Ņemot vērā vecumu, deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Letermovīra AUC pediātriskiem pacientiem *HSCT* recipientiem tika noteikts, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par pētījuma P030 FK datiem (skatīt 9. un 10. tabulu). Pediātriskiem pacientiem *HSCT* recipientiem dažādās ķermeņa masas grupās ekspozīcija atrodas atsauces iedarbību diapazonā, kāda panākta pieaugušiem *HSCT* recipientiem (skatīt 7. tabulu).

9. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediātriskiem pacientiem *HSCT* recipientiem pēc letermovīra iekšķīgas lietošanas

Ķermeņa masa	Iekšķīgi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Iekšķīgi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	39 100 (18 700–81 300)	240 mg	49 100 (23 200–104 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	38 900 (20 200–74 300)	120 mg	51 000 (26 600–98 200)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	120 mg	32 000 (16 700–59 300)	60 mg	41 600 (22 300–81 100)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200–55 000)	40 mg	39 000 (20 600–72 000)
* Mediānas vērtības un prognostie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediātriskiem pacientiem <i>HSCT</i> recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

10. tabula. Letermovīra AUC (ng•h/ml) vērtības pediatriem pacientiem HSCT recipientiem pēc letermovīra intravenozas ievadīšanas

Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā deva, bez ciklosporīna	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*	Intravenozi lietojamā deva, ar ciklosporīnu	Mediāna (prognozētais 90 % intervāls)*
30 kg un vairāk	480 mg	111 000 (55 700–218 000)	240 mg	59 800 (28 400–120 000)
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	57 200 (29 700–113 000)	120 mg	61 100 (29 900–121 000)
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg	46 000 (24 300–83 900)	60 mg	49 200 (25 800–93 800)
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300–81 000)	40 mg	45 900 (24 900–82 200)
* Mediānas vērtības un prognozētie 90 % intervāli ir balstīti uz simulācijām, kas veiktas pediatriem pacientiem HSCT recipientu populācijas FK modelī ar mainību starp indivīdiem.				

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Neatgriezenisku toksisku ietekmi uz sēkliniekiem konstatēja vienīgi žurkām, ja sistēmiskā kopējā iedarbība (AUC) ≥ 3 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot cilvēkam ieteicamo devu (RHD; *recommended human dose*). Šai toksicitātei bija raksturīga sēklas kanāliņu deģenerācija un oligospermija, šūnu bojāeja sēklinieku piedēkļos, kā arī samazināta sēklinieku un to piedēkļu masa. Netika novērota toksiska ietekme uz žurku sēkliniekiem. Toksisku ietekmi uz sēkliniekiem nenovēroja pelēm un pērtiņiem, lietojot lielākās pārbaudītās devas, kad kopējā iedarbība ir attiecīgi līdz 4 un 2 reizēm lielāka nekā kopējā iedarbība cilvēkiem, lietojot RHD. Nozīme attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Kancerogēnēze

Sešus mēnešus ilgā iekšķīgi lietota letermovīra kancerogenitātes pētījumā ar RasH2 transgēnām (Tg.RasH2) pelēm netika iegūti pierādījumi par cilvēkam būtisku onkoģenēzi pat lielākajā lietotajā devā, t.i., 150 mg/kg/dienā tēviņiem un 300 mg/kg/dienā mātītēm.

Mutaģenēze

In vitro un *in vivo* testu sērijā, tai skaitā mikrobu mutagēnēzes testos, hromosomu aberācijas testos Ķīnas kāmju olnīcu šūnās un *in vivo* peļu kodoliņu pētījumā letermovīrs nebija genotoksisks.

Reproduktīvā funkcija

Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumos žurkām letermovīrs neietekmēja mātīšu fertilitāti. Žurku tēviņiem pazeminātu spermas koncentrāciju, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un samazinātu fertilitāti novēroja, kad kopējā sistēmiskā iedarbība ≥ 3 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek sasniegts, lietojot RHD (skatīt “Vispārējā toksicitāte”).

Pērtiņiem, kuriem ievadīja letermovīru, nekonstatēja pierādījumus par toksisku ietekmi uz sēkliniekiem, pamatojoties uz histopatoloģisko novērtējumu, sēklinieku lieluma mērījumiem, hormonu (folikulstimulējošā hormona, B inhibīna un testosterona) asins analīzēm, kā arī spermas (spermatozoīdu skaita, kustīguma un morfoloģijas) novērtējumu, kad kopējā sistēmiskā iedarbība aptuveni 2 reizes pārsniedza AUC, kāds cilvēkam tiek konstatēts, lietojot RHD).

Attīstība

Toksisku ietekmi uz žurku mātītēm (tai skaitā samazinātu ķermeņa masas pieaugumu) konstatēja, lietojot 250 mg/kg dienā (aptuveni 11 reizi pārsniedz AUC, kāds konstatējams, lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos, nedaudz tūskainus augļus un palielinātu saīsinātas nabas saites, kā arī mugurkaula skriemeļu, ribu un iegurnā kaulu izmaiņu un anomāliju sastopamību. Lietojot devu 50 mg/kg dienā (kas aptuveni 2,5 reizes pārsniedz AUC, kāds tiek konstatēts, lietojot RHD), nekonstatēja ietekmi uz mātīti vai attīstību.

Toksisku ietekmi uz trušu mātītēm (tai skaitā mirstību un abortus) konstatēja, lietojot 225 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes lielāks AUC, nekā lietojot RHD); pēcnācējiem novēroja palielinātu mugurkaula skriemeļu un ribu anomāliju un izmaiņu sastopamību.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā letermovīru lietoja iekšķīgi grūsnām žurkām. Līdz pat lielākajai pārbaudītajai kopējai iedarbībai (AUC 2 reizes lielāks, nekā lietojot RHD) nekonstatēja toksisku ietekmi uz attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons (E1201)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas, kas sastāv no polietilēna tereftalāta (PET)/alumīnija folijas/lineāra zema blīvuma polietilēna (LZBPE). Katrā kastītē ir 30 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sagatavošana lietošanai

PREVYMIS granulas lieto iekšķīgi, samaisot ar mīkstu ēdienu vai ievadot caur NG zondi vai K zondi.

Sagatavošana un lietošana pēc samaisīšanas ar mīkstu ēdienu

Sīkāku informāciju par PREVYMIS granulu sagatavošanu un lietošanu, sajaucot ar mīkstu ēdienu, skatīt **Norādījumos par lietošanu**.

- PREVYMIS granulas nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.
- Uzkaisiet PREVYMIS granulas uz 1-3 tējkarotēm līdz istabas temperatūrai sasiluša vai vēsāka mīksta ēdiena. Nedrīkst lietot ar karstu ēdienu. Mīkstu ēdienu piemēri ir ābolu biezenis vai jogurts.
- Samaisiet PREVYMIS granulas ar mīkstu ēdienu.
- Izlietojiet visu maisījumu 10 minūšu laikā pēc PREVYMIS granulu samaisīšanas ar mīksto ēdienu.

Sagatavošana un lietošana caur NG zondi vai K zondi

Sīkāku informāciju par PREVYMIS granulu sagatavošanu un lietošanu caur NG zondi vai K zondi skatīt **Norādījumos par lietošanu**, 11. tabulā (NG zonde) un 12. tabulā (K zonde).

- Istabas temperatūrā esošā šķidruma (piena, ābolu sulas, piena maisījuma vai ūdens) sākotnējo tilpumu ar šļirci iepildiet zāļu trauciņā. Ja PREVYMIS granulas tiek ievadītas caur K zondi, tās nedrīkst samaisīt ar ūdeni. PREVYMIS granulas nedrīkst samaisīt ar karstu vai aukstu (atdzesētu) šķidrumu.
- Ieberiet PREVYMIS granulas zāļu trauciņā esošajā šķidrumā.
- Pagaidiet 10 minūtes. Zāļu trauciņu nedrīkst sakratīt vai grozīt. PREVYMIS granulas neizšķīdīs, bet kļūs irdenākas vai smalkākas.
- Ar šļirci samaisiet maisījumu. Ar šļirci visu maisījumu ievadiet NG zondē vai K zondē.
- Istabas temperatūrā esošā šķidruma (piena, ābolu sulas, piena masījuma vai ūdens) skalošanas tilpumu ar šļirci iepildiet zāļu trauciņā. Ja PREVYMIS tiek ievadīts caur K zondi, zāļu trauciņu nedrīkst skalot ar ūdeni.
- Ar šļirci samaisiet maisījumu. Visu skalošanas maisījumu ar šļirci ievadiet NG zondē vai K zondē.
- Izskalojiet NG zondi vai K zondi ar ūdens tilpumu, kādu ieteicis ražotājs.

11. tabula. Ieteikumi par PREVYMIS granulu pacīnā lietošanu caur NG zondi

Deva	NG zonde*	Šķidruma veids	Šļirces veids†	Samaisīšanas trauciņš	Sākotnējais tilpums (ml)	Skalošanas tilpums (ml)
No 120 mg līdz 480 mg	Jebkāda ≥ 8 Fr NG zonde	Piens, ābolu sula, piena maisījums vai ūdens	Atbilstoša izmēra ENFit vai katetra uzgaļa šļirce	Zāļu trauciņš	15	15
No 40 mg līdz 80 mg	5 Fr PUR NG zonde vai jebkāda ≥ 6 Fr NG zonde				3	2

* Fr = French; PUR = poliuretāns.

† Lietojot ENFit šļirci, maisījuma atsūkšanai no zāļu trauciņa ir nepieciešams zāļu salmiņš (ar lielu diametru).

12. tabula. Ieteikumi par PREVYMIS granulu paciņā lietošanu caur K zondi

Deva	K zonde*	Šķidruma veids	Šļirces veids†	Samaisīšanas tvertne	Sākotnējais tilpums (ml)	Skalošanas tilpums (ml)
No 120 mg līdz 480 mg	Jebkāda K zonde	Piens, ābolu sula vai piena maisījums	Atbilstoša izmēra ENFit vai katetra uzgaļa šļirce	Zāļu trauciņš	15	15
No 40 mg līdz 80 mg	Jebkāda 12 Fr K zonde	Nedrīkst izmantot ūdeni			3	2
* Fr = <i>French</i> .						
† Lietojot ENFit šļirci, maisījuma atsūkšanai no zāļu trauciņa ir nepieciešams zāļu salmiņš (ar lielu diametru).						

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/005
 EU/1/17/1245/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018.gada 8. janvāris
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022.gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU UN ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 240 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 240 mg apvalkotās tabletes
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg letermovīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PREVYMIS 240 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

Blisteris 240 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 240 mg tabletes
letermovir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 480 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 480 mg apvalkotās tabletes
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 480 mg letermovīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PREVYMIS 480 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

Blisteris 480 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 480 mg tabletes
letermovir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 240 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 12 ml flakons satur 240 mg letermovīra.
Katrā ml ir 20 mg letermovīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un ciklodekstrīnu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas, jāievada caur infūzijas sistēmā integrētu filtru.
Tikai vienreizlietojams

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
Flakona marķējums 240 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PREVYMIS 240 mg sterils koncentrāts
letermovir
i. v., jāievada caur infūzijas sistēmā integrētu filtru.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MSD

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 480 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 24 ml flakons satur 480 mg letermovīra.
Katrā ml ir 20 mg letermovīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un ciklodekstrīnu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas, jāievada caur infūzijas sistēmā integrētu filtru.
Tikai vienreizlietojams.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
Flakona marķējums 480 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PREVYMIS 480 mg sterils koncentrāts
letermovir
i. v., jāievada caur infūzijas sistēmā integrētu filtru.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MSD

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 20 mg granulām paciņā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulu paciņa satur 20 mg letermovīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un norādījumus par lietošanu.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/005

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PREVYMIS 20 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFOMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Paciņa 20 mg granulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PREVYMIS 20 mg granulas
letermovir

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MSD

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 120 mg granulām paciņā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PREVYMIS 120 mg granulas paciņā
letermovir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulu paciņu satur 120 mg letermovīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un norādījumus par lietošanu.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1245/006

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PREVYMIS 120 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFOMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Paciņa 120 mg granulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PREVYMIS 120 mg granulas
letermovir

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MSD

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

PREVYMIS 240 mg apvalkotās tabletes

PREVYMIS 480 mg apvalkotās tabletes

letermovir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS lietošanas
3. Kā lietot PREVYMIS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PREVYMIS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto

PREVYMIS ir pretvīrusu receptu zāles, kas satur aktīvo vielu letermovīru.

PREVYMIS ir zāles, kas paredzētas:

- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaulu smadzeņu) transplantācija.
- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nesen veikta nieru transplantācija.

Šīs zāles palīdz Jums nesaslimt ar CMV (citomegalovīrusa) infekciju.

CMV ir vīruss. Vairumam cilvēku CMV nekaitē. Tomēr tad, ja imūnsistēma pēc cilmes šūnu transplantācijas vai nieru transplantācijas ir novājināta, Jums ir iespējams liels CMV izraisītas slimības risks.

2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS lietošanas

Nelietojiet PREVYMIS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret letermovīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - pimoīdu - lieto Tureta sindroma gadījumā;
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (piemēram, ergotamīnu un dihidroergotamīnu) - lieto migrēnas veida galvassāpju ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat šādas augu izcelsmes zāles:
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*).

Nelietojiet PREVYMIS, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms PREVYMIS lietošanas.

Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:

- dabigatranu – lieto pret asins recekļiem;

- atorvastatīnu, simvastatīnu, rosuvastatīnu, pitavastatīnu –lieto pret augstu holesterīna līmeni.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs lietojat zāles arī pret augstu holesterīna līmeni (skatīt zāļu sarakstu “Citas zāles un PREVYMIS” tālāk tekstā) nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama smelgšana un sāpes muskuļos, īpaši, ja jūtaties slikti vai Jums ir drudzis. Tad, iespējams, būs jāmaina Jūsu zāles vai to deva. Papildu informāciju meklējiet pārējo lietoto zāļu instrukcijā.

Iespējams, būs nepieciešamas papildu asinsanalīzes, lai kontrolētu šādas zāles:

- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu;
- vorikonazolu.

Bērni un pusaudži

PREVYMIS nav paredzēts lietot bērniem ar ķermeņa masu līdz 5 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaulu smadzeņu) transplantācija vai bērniem ar nieru transplantātu ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg. Tas ir tādēļ, ka PREVYMIS šajās grupās nav pētīts.

Citas zāles un PREVYMIS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo PREVYMIS var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu, kā arī dažas citas zāles var ietekmēt PREVYMIS darbības veidu. Ārsts vai farmaceits Jums pateiks, vai PREVYMIS lietošana kopā ar citām zālēm ir droša.

Ir dažas zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Nelietojiet PREVYMIS, ja:”).

Ir dažas papildu zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS un ciklosporīna lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:”).

Pastāstiet savam ārstam arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina Jūsu zāles vai Jūsu zāļu deva:

- alfentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- fentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- hinidīnu - lieto pret sirds ritma traucējumiem;
- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu - lieto transplantāta atgrūšanas novēršanai;
- vorikonazolu - lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, atorvastatīnu, fluvastatīnu, rosuvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, pitavastatīnu - lieto paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumā;
- gliburīdu, repaglinīdu - lieto, ja ir paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu - lieto krampju vai krampju lēkmju gadījumā;
- dabigatrānu, varfarīnu - lieto asins šķidrināšanai vai trombu gadījumā;
- midazolāmu - lieto kā miega līdzekli;
- amiodaronu - lieto pret neregulāru sirdsdarbību;
- perorālai kontracepcijai izmantotus steroīdus - lieto, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos;
- omeprazolu, pantoprazolu - lieto pret kuņģa čūlām un citām kuņģa patoloģijām;
- nafcilīnu - lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- rifabutīnu, rifampicīnu - lieto mikobaktēriju infekciju ārstēšanai;
- tioridazīnu - lieto psihisku traucējumu ārstēšanai;
- bosentānu - lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai plaušu asinsvados;
- efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu, lopinavīru, ritonavīru - lieto HIV ārstēšanai;
- modafinilu - lieto modrībai.

Jūs varat palūgt ārstam vai farmaceitam to zāļu sarakstu, kurām ir iespējama mijiedarbība ar PREVYMIS.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. PREVYMIS nav ieteicams grūtniecības laikā, jo tas nav pētīts grūtniecības laikā un nav zināms, vai PREVYMIS nelabvēlīgi ietekmēs Jūsu bērnu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas informējiet ārstu. Barošana ar krūti nav ieteicama PREVYMIS lietošanas laikā, jo nav zināms, vai PREVYMIS izdalās krūtīs pienā un nokļūst bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

PREVYMIS var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības" tālāk tekstā). Daži pacienti ārstēšanas ar PREVYMIS laikā ir ziņojuši par nespēku (ļoti liela noguruma sajūtu) un reiboni (sajūtu, ka griežas galva). Ja Jūs izjūtat kādu no šīm parādībām, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz iedarbība būs beigusies.

PREVYMIS satur laktozi

PREVYMIS satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

PREVYMIS satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot PREVYMIS

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

PREVYMIS deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un no tā, vai Jūs lietojat arī ciklosporīnu. Ārsts pastāstīs, cik daudz tablešu Jums ir jālieto.

- Lietojiet PREVYMIS atbilstoši norādījumiem vienu reizi dienā.
- Lietojiet PREVYMIS vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Lietojiet to neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ieteicamās PREVYMIS iekšķīgi lietojamās devas ir norādītas 1. un 2. tabulā.

1. tabula. PREVYMIS apvalkoto tablešu ieteicamās devas, lietojot bez ciklosporīna

Ķermeņa masa	PREVYMIS iekšķīgi lietojamā dienas deva	PREVYMIS tablešu skaits vienu reizi dienā
30 kg un vairāk	480 mg	Viena 480 mg tablete vai divas 240 mg tabletes
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	Viena 240 mg tablete

2. tabula. PREVYMIS apvalkoto tablešu ieteicamās devas, lietojot kopā ar ciklosporīnu

Ķermeņa masa	PREVYMIS iekšķīgi lietojamā dienas deva	PREVYMIS tablešu skaits vienu reizi dienā
30 kg un vairāk	240 mg	Viena 240 mg tablete
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	Skatīt PREVYMIS granulu paciņā lietošanas instrukciju

Kā lietot

- Norijiet tableti nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni. Nelauziet, nesaspiediet un nesakodiet tableti, jo šādi lietošanas veidi nav pētīti.

Ja esat lietojis PREVYMIS vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis PREVYMIS vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot PREVYMIS

Ļoti svarīgi, lai Jūs neaizmirstu un neizlaistu PREVYMIS devas.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet divas PREVYMIS devas vienlaicīgi, lai kompensētu izlaisto devu.
- Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nepārtrauciet PREVYMIS lietošanu

Nepārtrauciet PREVYMIS lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Gādāji, lai Jums neizbeigtos PREVYMIS krājumi, jo tad būs vislielākā iespējamība, ka pēc cilmes šūnu transplantācijas vai nieru transplantācijas šīs zāles Jūs pasargās no CMV izraisītas slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji, ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži – var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana.

Retāk – var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība) - pazīmes var būt sēkšana, apgrūtināta elpošana, izsitumi vai nātrene, nieze, pietūkums;
- ēstgribas zudums;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- galvassāpes;
- griešanās sajūta (vertigo);
- sāpes vēderā;
- aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes (t.i., paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- muskuļu spazmas;
- asinsanalīzēs noteikts augsts kreatinīna līmenis asinīs;
- ļoti stipra noguruma (nespēka) sajūta;
- plaukstu vai pēdu tūska.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PREVYMIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PREVYMIS satur

Aktīvā viela ir letermovīrs. Katra apvalkotā tablete satur 240 mg vai 480 mg letermovīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), povidons (E1201), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b).

Apvalks

Laktozes monohidrāts, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (vienīgi 480 mg tabletēm) (E172), karnaubvasks (E903). Skatīt "PREVYMIS satur laktozi" un "PREVYMIS satur nātriju" 2. punktā.

PREVYMIS ārējais izskats un iepakojums

PREVYMIS 240 mg apvalkotā tablete ("tablete") ir dzeltena, ovāla tablete ar iespaidumu "591" vienā pusē un uzņēmuma logotipu otrā pusē. Tablete ir 16,5 mm gara un 8,5 mm plata.

PREVYMIS 480 mg apvalkotā tablete ("tablete") ir sārta, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu "595" vienā pusē un uzņēmuma logotipu otrā pusē. Tablete ir 21,2 mm gara un 10,3 mm plata.

28x1 tabletes ir iepakotas kastītē ar poliamīda/alumīnija/PVH-alumīnija perforētiem dozējamu vienību blisteriem (kopā 28 tabletes).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Francija

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201

Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

PREVYMIS 240 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai **PREVYMIS 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai** *letermovir*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS ievadīšanas
3. Kā PREVYMIS ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PREVYMIS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto

PREVYMIS ir pretvīrusu recepšu zāles, kas satur aktīvo vielu letermovīru.

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir zāles, kas paredzētas:

- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaula smadzeņu) transplantācija.
- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nesen veikta nieru transplantācija.

Šīs zāles palīdz Jums nesaslimt ar CMV (citomegalovīrusa) infekciju.

CMV ir vīruss. Vairumam cilvēku CMV nekaitē. Tomēr tad, ja imūnsistēma pēc cilmes šūnu transplantācijas vai nieru transplantācijas ir novājināta, Jums ir iespējams liels CMV izraisītas slimības risks.

2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt PREVYMIS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret letermovīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - pimozīdu - lieto Tureta sindroma gadījumā;
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (piemēram, ergotamīnu un dihidroergotamīnu) - lieto migrēnas veida galvassāpju ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat šādas augu izcelsmes zāles:
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*).

Jums nedrīkst ievadīt PREVYMIS, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms PREVYMIS ievadīšanas.

Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:

- dabigatranu – lieto pret asins recekļiem;
- atorvastatīnu, simvastatīnu, rosuvastatīnu, pitavastatīnu –lieto pret augstu holesterīna līmeni.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs lietojat zāles arī pret augstu holesterīna līmeni (skatīt zāļu sarakstu “Citas zāles un PREVYMIS” tālāk tekstā) nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama smelgšana un sāpes muskuļos, īpaši, ja jūtaties slikti vai Jums ir drudzis. Tad, iespējams, būs jāmaina Jūsu zāles vai to deva. Papildu informāciju meklējiet pārējo lietoto zāļu instrukcijā.

Iespējams būs nepieciešamas papildu asinsanalīzes, lai kontrolētu šādas zāles:

- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu;
- vorikonazolu.

Bērni un pusaudži

PREVYMIS nav paredzēts lietot bērniem ar ķermeņa masu līdz 5 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaulu smadzeņu) transplantācija vai bērniem ar nieru transplantātu ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg. Tas ir tādēļ, ka PREVYMIS šajās grupās nav pētīts.

Citas zāles un PREVYMIS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo PREVYMIS var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu, kā arī dažas citas zāles var ietekmēt PREVYMIS darbības veidu. Ārsts vai farmaceits Jums pateiks, vai PREVYMIS lietošana kopā ar citām zālēm ir droša.

Ir dažas zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Nelietojiet PREVYMIS, ja:”).

Ir dažas papildu zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS un ciklosporīna lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:”).

Pastāstiet savam ārstam arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina Jūsu zāles vai Jūsu zāļu deva:

- alfentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- fentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- hinidīnu - lieto pret sirds ritma traucējumiem;
- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu - lieto transplantāta atgrūšanas novēršanai;
- vorikonazolu - lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, atorvastatīnu, fluvastatīnu, rosuvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, pitavastatīnu - lieto paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumā;
- gliburīdu, repaglinīdu - lieto, ja ir paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu - lieto krampju vai krampju lēkmju gadījumā;
- dabigatrānu, varfarīnu - lieto asins šķidrināšanai vai trombu gadījumā;
- midazolāmu - lieto kā miega līdzekli;
- amiodaronu - lieto pret neregulāru sirdsdarbību;
- perorālai kontracepcijai izmantotus steroīdus – lieto, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos;
- omeprazolu, pantoprazolu - lieto pret kuņģa čūlām un citām kuņģa patoloģijām;
- nafcilīnu - lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- rifabutīnu, rifampicīnu - lieto mikobaktēriju infekciju ārstēšanai;
- tioridazīnu - lieto psihisku traucējumu ārstēšanai;
- bosentānu - lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai plaušu asinsvados;
- efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu, lopinavīru, ritonavīru - lieto HIV ārstēšanai;
- modafinilu - lieto modrībai.

Jūs varat palūgt ārstam vai farmaceitam to zāļu sarakstu, kurām ir iespējama mijiedarbība ar PREVYMIS.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. PREVYMIS nav ieteicamas grūtniecības laikā, jo tas nav

pētīts grūtniecības laikā, un nav zināms, vai PREVYMIS nelabvēlīgi ietekmēs Jūsu bērnu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu ievadīšanas informējiet ārstu. Barošana ar krūti PREVYMIS lietošanas laikā nav ieteicama, jo nav zināms, vai PREVYMIS izdalās krūtīs pienā un nokļūst bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

PREVYMIS var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības" tālāk tekstā). Daži pacienti ārstēšanas ar PREVYMIS laikā ir ziņojuši par nespēku (ļoti liela noguruma sajūtu) un reiboni (sajūtu, ka griežas galva). Ja Jūs izjūtat kādu no šīm parādībām, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz iedarbība būs beigusies.

PREVYMIS satur nātriju

PREVYMIS satur nātriju. Ja Jūs ievērojat samazināta nātrija satura diētu, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Katrs 240 mg flakons satur 23 mg nātrija (vārāmās sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 1,15% no pieaugušajam ieteicamā maksimālā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma dienā.

Katrs 480 mg flakons satur 46 mg nātrija (vārāmās sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 2,30% no pieaugušajam ieteicamā maksimālā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma dienā.

PREVYMIS satur ciklodekstrīnu

Katra šo zāļu 40 mg deva satur 300 mg ciklodekstrīna.

Katra šo zāļu 60 mg deva satur 450 mg ciklodekstrīna.

Katra šo zāļu 120 mg deva satur 900 mg ciklodekstrīna.

Katra šo zāļu 240 mg deva satur 1 800 mg ciklodekstrīna.

Katra šo zāļu 480 mg deva satur 3 600 mg ciklodekstrīna.

Ja Jums ir nieru slimība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā PREVYMIS ievada

PREVYMIS deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un no tā, vai lietojat arī ciklosporīnu. Ārsts pieņems lēmumu par Jums nepieciešamo PREVYMIS devu.

PREVYMIS Jums ievadīs infūzijas (pilieninfūzijas) veidā vēnā, un tās ilgums būs aptuveni 1 stunda. PREVYMIS Jums ievadīs vienreiz dienā.

PREVYMIS ieteicamās intravenozi lietojamās devas ir norādītas 1. tabulā.

1. tabula. PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ieteicamā deva, lietojot kopā ar ciklosporīnu vai bez ciklosporīna

Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā dienas deva bez ciklosporīna	Intravenozi lietojamā dienas deva kopā ar ciklosporīnu
30 kg un vairāk	480 mg	240 mg
Ķermeņa masa	Intravenozi lietojamā dienas deva kopā ar ciklosporīnu vai bez tā	
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg	
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg	

Ja Jums PREVYMIS ievadīts vairāk nekā noteikts

Ja Jūs domājat, ka Jums ievadīts pārāk daudz PREVYMIS, nekavējoties informējiet ārstu.

Ja neesat ieradies uz PREVYMIS ievadīšanai plānoto vizīti

Ļoti svarīgi, lai Jūs neaizmirstu un neizlaistu PREVYMIS devas.

- Ja neesat ieradies uz PREVYMIS ievadīšanai plānoto vizīti, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu vizītes laiku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži – var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana.

Retāk – var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība) - pazīmes var būt sēkšana, apgrūtināta elpošana, izsitumi vai nātrene, nieze, pietūkums;
- ēstgribas zudums;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- galvassāpes;
- griešanās sajūta (vertigo);
- sāpes vēderā;
- aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes (t.i., paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- muskuļu spazmas;
- asinsanalīzēs noteikts augsts kreatinīna līmenis asinīs;
- ļoti stipra noguruma (nespēka) sajūta;
- plaukstu vai pēdu tūska.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PREVYMIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 48 stundas uzglabājot 25 °C temperatūrā un 48 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa šīs zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek nekavējoties izlietas, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, šis laiks, uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

Viss atlikušais infūzijas šķīdums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PREVYMIS satur

Aktīvā viela ir letermovīrs. Katrs flakons satur 240 mg vai 480 mg letermovīra. Viens ml koncentrāta satur 20 mg.

Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilbetadekss (ciklodekstrīns), nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (E524), ūdens injekcijām. Skatīt “PREVYMIS satur nātriju” un “PREVYMIS satur ciklodekstrīnu” 2. punktā.

PREVYMIS ārējais izskats un iepakojums

PREVYMIS 240 mg un 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums un var saturēt dažas, ar zālēm saistītas, sīkas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

240 mg un 480 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir iepakots caurspīdīga stikla flakonos. Katrs flakons ir iepakots kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Francija

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta vienīgi veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanu

PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotā daļa ir jāiznīcina.

Ievadīšana caur sterilu infūzijas sistēmā integrētu 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai var saturēt dažas, ar zālēm saistītas, sīkas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas. Atšķaidītais PREVYMIS šķīdums vienmēr jāievada caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru, neskatoties uz to, vai šīs, ar zālēm saistītās daļiņas, ir redzamas flakonā vai atšķaidītajā šķīdumā.

Pagatavošana

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms intravenozas ievadīšanas ir jāatšķaida.

- Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet, vai nav mainījusies flakona satura krāsa un vai flakonā nav sīkas daļiņas. PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums un var saturēt dažas ar zālēm saistītas sīkas caurspīdīgas vai baltas daļiņas.
- Nelietot flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai satur daļiņas, izņemot dažas sīkas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.
- Nelietot PREVYMIS koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai kopā ar intravenozas ievadīšanas maisiem un infūzijas komplekta materiāliem, kas satur poliuretānu vai plastifikatoru dietilheksilftalātu (DEHP). Materiāli, kuri nesatur ftalātus, nesatur arī DEHP.
- Nekratīt PREVYMIS flakonu.
- Lai iegūtu **480 mg vai 240 mg devu**, pievienot viena flakona, kas satur vienu devu (vai nu 12 ml (240 mg deva), vai 24 ml (480 mg deva)) PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, saturu jau uzpildītam 250 ml intravenozas ievadīšanas maisam, kurā ir 0,9% nātrija hlorīds vai 5% glikoze, un samaisīt atšķaidīto šķīdumu, maigi apgriežot otrādi. Ja intravenozā šķīdinātāja 250 ml maisam tiek pievienots flakona saturs, letermovīra galīgā koncentrācija būs 0,9 mg/ml (240 mg devai) un 1,8 mg/ml (480 mg devai).
Lai iegūtu **120 mg vai 60 mg devu**, pagatavojiet PREVYMIS koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) vai glikozes 5 % šķīdumu, un samaisiet sagatavoto šķīdumu, piesardzīgi apgriežot maisu. Nekratīt.
Lai iegūtu **40 mg devu**, pagatavojiet PREVYMIS koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atbilstoši 2. tabulā sniegtajiem norādījumiem, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) vai glikozes 5 % šķīdumu, un samaisiet sagatavoto šķīdumu, piesardzīgi apgriežot maisu. Nekratīt.

1. tabula. PREVYMIS intravenozi lietojamā šķīduma sagatavošana 120 mg un 60 mg devai

Intravenozā deva	20 mg/ml PREVYMIS koncentrāta infūziju šķīduma koncentrāta tilpums	Galīgais infūzijas tilpums	Galīgā letermovīra koncentrācija
120 mg	6 ml 20 mg/ml šķīduma	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml 20 mg/ml šķīduma	50 ml	1,2 mg/ml

2. tabula. PREVYMIS intravenozi lietojamā šķīduma sagatavošana 40 mg devai

Intravenozā deva	2 mg/ml PREVYMIS atšķaidītā šķīduma (1:10)* tilpums	Galīgais infūzijas tilpums	Galīgā letermovīra koncentrācija
40 mg	20 ml 2 mg/ml šķīduma	20 ml	2 mg/ml

* Lai pagatavotu PREVYMIS 2 mg/ml atšķaidīto šķīdumu, 5 ml PREVYMIS 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai no flakona pievienojiet 45 ml atšķaidīšanai izmantotā šķīduma (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) vai glikozes 5 % šķīduma) un piesardzīgi samaisiet.

- Pēc atšķaidīšanas PREVYMIS šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens. Krāsas izmaiņas šajā diapazonā neietekmē zāļu kvalitāti. Pirms ievadīšanas atšķaidītais šķīdums vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tas nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Iznīcināt, ja atšķaidītais šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur sīkas daļiņas, kas nav caurspīdīgas vai baltas.

Ievadīšana

- Atšķaidītais šķīdums jāievada caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru.
- Neievadīt atšķaidīto šķīdumu caur citiem filtriem, kā tikai caur sterilu, infūzijas sistēmā integrētu, 0,2 vai 0,22 mikronu PES filtru.
- Ievadīt vienīgi intravenozas infūzijas veidā.
- Pēc atšķaidīšanas ievadīt PREVYMIS intravenozas infūzijas veidā caur perifēru vai centrālu venozo katetru aptuveni 60 minūšu laikā. Ievadīt visu intravenozā maisa saturu.

Saderīgie intravenozi ievadāmie šķīdumi un citas zāles

- PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir saderīgs ar 0,9% nātrija hlorīdu un 5% glikozes šķīdumu.
- Saderīgās zāles ir norādītas turpmāk.
- Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot turpmāk minētās.
- PREVYMIS nedrīkst ievadīt caur vienu intravenozo sistēmu (vai kanīli) kopā ar citām zālēm un atšķaidīšanas līdzekļa kombinācijām, izņemot ar turpmāk norādītām.

Saderīgas zāles, ja PREVYMIS un zāļu* šķīduma pagatavošanai izmanto 0,9% nātrija hlorīdu

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Ampicilīna nātrija sāls • Ampicilīna nātrija sāls/Sulbaktāma nātrijasāls Antitimocītu globulīns Kaspofungīns Daptomicīns Fentanila citrāts | <ul style="list-style-type: none"> Flukonazols Cilvēka insulīns Magnija sulfāts Metotreksāts Mikafungīns |
|---|---|

* Lai pārliedzinātos, vai zāles ir piemērotas vienlaicīgai lietošanai, skatīt informāciju par lietošanu.

Saderīgas zāles, ja PREVYMIS un zāļu* šķīduma pagatavošanai izmanto 5% glikozi

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| • Amfotericīns B (lipīdu komplekss) † | • Hidrokortizona nātrija sukcināts |
| • Anidulafungīns | • Morfīna sulfāts |
| • Cefazolīna nātrija sāls | • Norepinefrīna bitartrāts |
| • Ceftarolīns | • Pantoprazola nātrija sāls |
| • Ceftriaksona nātrija sāls | • Kālija hlorīds |
| • Doripenēms | • Kālija fosfāts |
| • Famotidīns | • Takrolīms |
| • Folskābe | • Telavancīns |
| • Ganciklovīra nātrija sāls | • Tigeciklīns |

* Lai pārļiecinātos, vai zāles ir piemērotas vienlaicīgai lietošanai, skatīt informāciju par lietošanu.

† Amfotericīns B (lipīdu komplekss) ir saderīgs ar PREVYMIS. Taču (liposomālais) amfotericīns B nav saderīgs (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Saderīgi intravenozas ievadīšanas maisu un infūzijas sistēmu materiāli

PREVYMIS ir saderīgs ar šādiem intravenozas ievadīšanas maisu un infūziju sistēmu materiāliem. Turpmāk neminētos intravenozas ievadīšanas maisu vai infūziju sistēmu materiālus nedrīkst lietot.

Intravenozas ievadīšanas maisu materiāli

Polivinilhlorīds (PVH), etilēna vinilacetāts (EVA) un poliolefīns (polipropilēns un polietilēns)

Infūziju sistēmas materiāli

PVH, polietilēns (PE), polibutadiēns (PBD), silikongumija (SG), stirēna–butadiēna kopolimērs (SBK), stirēna-butadiēna-stirēna kopolimērs (SBS), polistirēns (PS)

Plastifikatori

Tris (2-etilheksil) trimelitatāts (TOTM), butilbenzilftalāts (BBF)

Katetri

Rentgenkontrastējošs poliuretāns

Nesaderīgas zāles

PREVYMIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir fizikāli nesaderīgs ar amiodarona hidrohlorīdu, (liposomālo) amfotericīnu B, aztreonāmu, cefepīma hidrohlorīdu, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazema hidrohlorīdu, filgrastimu, gentamicīna sulfātu, levofloksacīnu, linezolīdu, lorazepāmu, midazolāma HCl, mikofenolāta mofetila hidrohlorīdu, ondansetronu, palonosetronu.

Nesaderīgu intravenozas ievadīšanas maisu un infūzijas sistēmu materiāli

PREVYMIS nav saderīgs ar dietilheksilftalāta (DEHP) plastifikatorus saturošām un poliuretānu saturošām intravenozas ievadīšanas sistēmas caurulītēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā **PREVYMIS 120 mg granulas paciņā** *letermovir*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS lietošanas
3. Kā lietot PREVYMIS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PREVYMIS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PREVYMIS un kādam nolūkam to lieto

PREVYMIS ir pretvīrusu receptu zāles, kas satur aktīvo vielu letermovīru.

PREVYMIS granulas paciņā ir zāles, kas paredzētas:

- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaulu smadzeņu) transplantācija.
- pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nesen veikta nieru transplantācija.

Šīs zāles palīdz Jums nesaslimt ar CMV (citomegalovīrusa) infekciju.

CMV ir vīruss. Vairumam cilvēku CMV nekaitē. Tomēr tad, ja imūnsistēma pēc cilmes šūnu transplantācijas vai nieru transplantācijas ir novājināta, Jums ir iespējams liels CMV izraisītas slimības risks.

2. Kas Jums jāzina pirms PREVYMIS lietošanas

Nelietojiet PREVYMIS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret letermovīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - pimoīdu - lieto Tureta sindroma gadījumā;
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (piemēram, ergotamīnu un dihidroergotamīnu) - lieto migrēnas veida galvassāpju ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat šādas augu izcelsmes zāles:
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*).

Nelietojiet PREVYMIS, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms PREVYMIS lietošanas.

Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:

- dabigatranu – lieto pret asins recekļiem;

- atorvastatīnu, simvastatīnu, rosuvastatīnu, pitavastatīnu –lieto pret augstu holesterīna līmeni.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs lietojat zāles arī pret augstu holesterīna līmeni (skatīt zāļu sarakstu “Citas zāles un PREVYMIS” tālāk tekstā) nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama smelgšana un sāpes muskuļos, īpaši, ja jūtaties slikti vai Jums ir drudzis. Tad, iespējams, būs jāmaina Jūsu zāles vai to deva. Papildu informāciju meklējiet pārējo lietoto zāļu instrukcijā.

Iespējams, būs nepieciešamas papildu asinsanalīzes, lai kontrolētu šādas zāles:

- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu;
- vorikonazolu.

Bērni un pusaudži

PREVYMIS nav paredzēts lietot bērniem ar ķermeņa masu līdz 5 kg, kuriem nesen veikta cilmes šūnu (kaulu smadzeņu) transplantācija vai bērniem ar nieru transplantātu ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg. Tas ir tādēļ, ka PREVYMIS šajās grupās nav pētīts.

Citas zāles un PREVYMIS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo PREVYMIS var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu, kā arī dažas citas zāles var ietekmēt PREVYMIS darbības veidu. Ārsts vai farmaceits Jums pateiks, vai PREVYMIS lietošana kopā ar citām zālēm ir droša.

Ir dažas zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Nelietojiet PREVYMIS, ja:”).

Ir dažas papildu zāles, kuru **lietošana nav atļauta** vienlaikus ar PREVYMIS un ciklosporīna lietošanu (skatīt sarakstu apakšpunktā “Ja lietojat PREVYMIS ar ciklosporīnu, nelietojiet šīs zāles:”).

Pastāstiet savam ārstam arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina Jūsu zāles vai Jūsu zāļu deva:

- alfentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- fentanilu - lieto pret stiprām sāpēm;
- hinidīnu - lieto pret sirds ritma traucējumiem;
- ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu - lieto transplantāta atgrūšanas novēršanai;
- vorikonazolu - lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, atorvastatīnu, fluvastatīnu, rosuvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, pitavastatīnu - lieto paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumā;
- gliburīdu, repaglinīdu - lieto, ja ir paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu - lieto krampju vai krampju lēkmju gadījumā;
- dabigatrānu, varfarīnu - lieto asins šķidrināšanai vai trombu gadījumā;
- midazolāmu - lieto kā miega līdzekli;
- amiodaronu - lieto pret neregulāru sirdsdarbību;
- perorālai kontracepcijai izmantotus steroīdus - lieto, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos;
- omeprazolu, pantoprazolu - lieto pret kuņģa čūlām un citām kuņģa patoloģijām;
- nafcilīnu - lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- rifabutīnu, rifampicīnu - lieto mikobaktēriju infekciju ārstēšanai;
- tioridazīnu - lieto psihisku traucējumu ārstēšanai;
- bosentānu - lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai plaušu asinsvados;
- efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu, lopinavīru, ritonavīru - lieto HIV ārstēšanai;
- modafinilu - lieto modrībai.

Jūs varat palūgt ārstam vai farmaceitam to zāļu sarakstu, kurām ir iespējama mijiedarbība ar PREVYMIS.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. PREVYMIS nav ieteicama grūtniecības laikā, jo tas nav pētīts grūtniecības laikā un nav zināms, vai PREVYMIS nelabvēlīgi ietekmēs Jūsu bērnu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas informējiet ārstu. Barošana ar krūti nav ieteicama PREVYMIS lietošanas laikā, jo nav zināms, vai PREVYMIS izdalās krūtīs pienā un nokļūst bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

PREVYMIS var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības" tālāk tekstā). Daži pacienti ārstēšanas ar PREVYMIS laikā ir ziņojuši par nespēku (ļoti liela noguruma sajūtu) un reiboni (sajūtu, ka griežas galva). Ja Jūs izjūtat kādu no šīm parādībām, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz iedarbība būs beigusies.

PREVYMIS satur laktozi

PREVYMIS satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

PREVYMIS satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot PREVYMIS

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

PREVYMIS deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un no tā, vai Jūs lietojat arī ciklosporīnu. Ārsts pastāstīs, cik daudz paciņu Jums ir jālieto.

- Lietojiet PREVYMIS atbilstoši norādījumiem vienu reizi dienā.

Ieteicamās PREVYMIS iekšķīgi lietojamās devas ir norādītas 1. tabulā un 2. tabulā.

1. tabula. PREVYMIS granulu paciņā ieteicamās devas, lietojot bez ciklosporīna

Ķermeņa masa	PREVYMIS iekšķīgi lietojamā dienas deva	PREVYMIS paciņu skaits vienu reizi dienā
30 kg vai vairāk	480 mg	Četras 120 mg paciņas
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	240 mg	Divas 120 mg paciņas
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	120 mg	Viena 120 mg paciņa
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	80 mg	Četras 20 mg paciņas

2. tabula. PREVYMIS granulu paciņā ieteicamās devas, lietojot kopā ar ciklosporīnu

Ķermeņa masa	PREVYMIS iekšķīgi lietojamā dienas deva	PREVYMIS paciņu skaits vienu reizi dienā
30 kg vai vairāk	240 mg	Divas 120 mg paciņas
No 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	120 mg	Viena 120 mg paciņa
No 7,5 kg līdz mazāk nekā 15 kg	60 mg	Trīs 20 mg paciņas
No 5 kg līdz mazāk nekā 7,5 kg	40 mg	Divas 20 mg paciņas

Kā lietot

- Informāciju par to, kā pareizi sagatavot un lietot PREVYMIS devu, skatīt **Norādījumos par**

lietošanu. Neizmetiet “Norādījumus par lietošanu” un ievērotiet tos katru reizi, kad sagatavojat un lietojat zāles.

- Ja Jums ir radušies kādi jautājumi par PREVYMIS lietošanu, sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis PREVYMIS vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis PREVYMIS vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot PREVYMIS

Ļoti svarīgi, lai Jūs neaizmirstu un neizlaistu PREVYMIS devas.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet divas PREVYMIS devas vienlaicīgi, lai kompensētu izlaisto devu.
- Ja esat izlaidis devu, neesat lietojis pilnu devu vai daļu devas esat atvēmis, sazinieties ar ārstu.
- Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nepārtrauciet PREVYMIS lietošanu

Nepārtrauciet PREVYMIS lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Gādājiet, lai Jums neizbeigtos PREVYMIS krājumi, jo tad būs vislielākā iespējamība, ka pēc cilmes šūnu transplantācijas vai nieru transplantācijas šīs zāles Jūs pasargās no CMV izraisītas slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži – var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana.

Retāk – var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība) - pazīmes var būt sēkšana, apgrūtināta elpošana, izsitumi vai nātrene, nieze, pietūkums;
- ēstgribas zudums;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- galvassāpes;
- griešanās sajūta (vertigo);
- sāpes vēderā;
- aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes (t.i., paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- muskuļu spazmas;
- asinsanalīzēs noteikts augsts kreatinīna līmenis asinīs;
- ļoti stipra noguruma (nespēka) sajūta;
- plaukstu vai pēdu tūska.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PREVYMIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PREVYMIS satur

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā:

Aktīvā viela ir letermovīrs. Katra paciņa satur 20 mg letermovīra.

PREVYMIS 120 mg granulas paciņā:

Aktīvā viela ir letermovīrs. Katra paciņa satur 120 mg letermovīra.

Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), povidons (E1201), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b), laktozes monohidrāts, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Skatīt "PREVYMIS satur laktozi" un "PREVYMIS satur nātriju" 2. punktā.

PREVYMIS ārējais izskats un iepakojums

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā ir bēšas granulas.

PREVYMIS 120 mg granulas paciņā ir bēšas granulas.

Granulas ir pildītas paciņās.

- Vienā iepakojumā ir 30 paciņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тлф.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Francija

MSD France
Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тлф: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu

Svarīgi: vispirms izlasiet šo bukletu.

PREVYMIS 20 mg granulas paciņā
PREVYMIS 120 mg granulas paciņā

letermovir

Šie “Norādījumi par lietošanu” satur informāciju par to, kā lietot PREVYMIS

Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms PREVYMIS lietošanas

- Lietojiet PREVYMIS iekšķīgi (perorāli) vai ievadiet to caur barošanas zondi.
 - PREVYMIS **nedrīkst** sasmalcināt vai sakošļāt.
- Kad lietot:
 - Lietojiet šīs zāles katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.
- Cik daudz lietot:
 - Ārsts pastāstīs, kāds ir Jums nepieciešamais zāļu daudzums (deva) atbilstoši ķermeņa masai un tam, vai lietojat arī ciklosporīnu.
 - Katru reizi lietojiet pilnu devu.
 - Ievērojiet iepiņānotos ārstā apmeklējūmū, jo var mainīties Jūms nepieciešamā deva.

Sazinieties ar ārstu, ja esat izlaidis devu, neesat lietojis pilnu devu vai esat izspļāvis daļu devas.

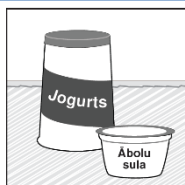
Kā lietot PREVYMIS

Konsultējieties ar ārstu par to, kādā veidā Jums šīs zāles jālieto.

Ievērojiet **VIENU** no šiem PREVYMIS lietošanas veidiem:

- samaisot ar mīkstu ēdienu - tskatīt apakšpunktu “Samaisīšana ar mīkstu ēdienu”.
- ievadot caur barošanas zondi - skatīt apakšpunktu “Ievadīšana caur barošanas zondi”.

Samaisīšana ar mīkstu ēdienu



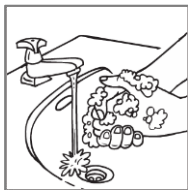
Svarīga informācija par PREVYMIS samaisīšanu ar mīkstu ēdienu

- Izmantojiet tikai istabas temperatūrā esošu vai aukstu ēdienu.
 - **Nedrīkst lietot** ar karstu ēdienu.

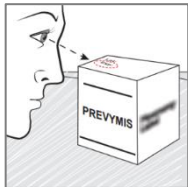


- Svarīgi ir ievērot noteikto laiku! Pirms sākat, pārliecinieties, ka esat sagatavojies!
 - Viss maisījums ir jāizlieto 10 minūšu laikā pēc PREVYMIS samaisīšanas ar ēdienu.

Samaisīšana ar mīkstu ēdienu



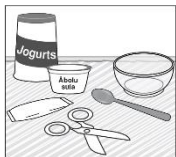
1. solis. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, nosusiniet tās.



2. solis. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes augšējās virsmas.

- **Nedrīkst lietot, ja ir beidzies PREVYMIS derīguma termiņš.**

Piezīme: ārsts pastāstīs, cik daudz paciņu ir nepieciešams Jūsu devai.



3. solis. Novietojiet visus piederumus uz tīras virsmas.

- Ārsta norādīto paciņu skaitu
- Šķēres
- Nelielu bļodiņu
- Tējkaroti (mazu karotīti)

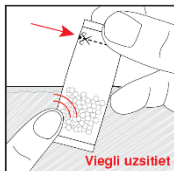
4. solis. Paņemiet mīkstu ēdienu, kas Jums garšo, piemēram, ābolu sulu vai jogurtu.

- **Nedrīkst** lietot ar karstu ēdienu.

Samaisīšana ar mīkstu ēdienu

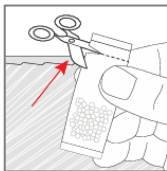


5. solis. Ievietojiet 1-3 tējkarotes (mazas karotiņas) mīkstā ēdiena nelielā bļodiņā.



6. solis. Viegli uzstiet pa paciņu(-ām), lai uzirdinātu granulas no paciņas(-u) apakšējās daļas.

- Turiet paciņu(-as) ar punktoto līniju pavērstu uz augšu.



7. solis. Ar šķērēm pa punktoto līniju atgriežiet paciņu(-as).



8. solis. Maigi uzsitiet pa paciņu(-ām), lai piesardzīgi uzkaisītu granulas uz bļodiņā esošā mīkstā ēdiena.

- Pārļiecinieties, ka visas granulas nonāk bļodiņā.
- Pārļiecinieties, ka paciņa(-as) ir tukša(-as).
- Ja granulas izbirst kaut kur citur, sazinieties ar ārstu.

Samaisīšana ar mīkstu ēdienu



9. solis. Ar karoti maigi samaisiet ēdienu kopā ar PREVYMIS.



10. solis. Izlietojiet VISU PREVYMIS maisījumu.

- Kad esat to izdarījis, pārbaudiet, vai bļodiņā un karotē nav atlikušas granulas.
- Ja esat izsalcis, pēc zāļu lietošanas varat ieturēt papildus maltīti.

Ja neesat apēdis visu PREVYMIS maisījumu vai esat daļu izspļāvis, sazinieties ar savu ārstu.

Ir svarīgi ievērot laika ierobežojumus! Viss maisījums ir jāapēd 10 minūšu laikā pēc PREVYMIS samaisīšanas ar ēdienu.



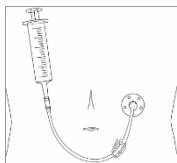
11. solis. Satīriet.

- Izmetiet tukšo(-ās) paciņu(-as) atkritumos.
- Izmazgājiet bļodiņu un karoti ar ziepēm un ūdeni.
- Novietojiet visu tīrā, sausā vietā.

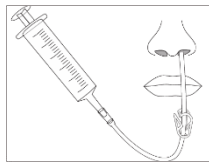
Papildu informāciju skatīt apakšpunktos “Kā uzglabāt PREVYMIS paciņas” un “Uzziniet vairāk par PREVYMIS.”

Ievadīšana caur barošanas zondi

Šie norādījumi attiecas tikai uz pacientiem ar barošanas zondi.



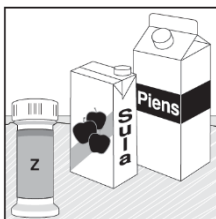
Kuņģa zonde (K zonde)



Nazogastrālā zonde (NG zonde)

Konsultējieties ar ārstu par to, kā PREVYMIS ievadīt caur barošanas zondi un iztīrīt barošanas zondi.

Svarīga informācija par PREVYMIS samaisīšanu ar šķidrumu

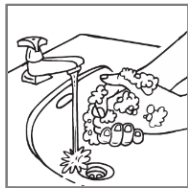


- PREVYMIS jāsamaisa ar pienu, ābolu sulu vai piena maisījumu zīdaiņiem. PREVYMIS drīkst samaisīt arī ar ūdeni, bet tikai tad, ja PREVYMIS tiek ievadīts caur NG zondi.
 - Ļaujiet šķidrumiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
 - PREVYMIS **nedrīkst** samaisīt ar karstu vai aukstu (atdzesētu) šķidrumu.

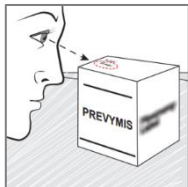


- Ir svarīgi ievērot laika ierobežojumus! Pirms sākat, pārliecinieties, ka esat sagatavojies!
 - Pēc PREVYMIS samaisīšanas ar šķidrumu un pirms tā ievadīšanas ir jānogaida vismaz 10 minūtes. Tas ļauj granulām sadalīties tā, lai tās neaizsprostotu barošanas zondi.
 - Tiklīdz maisījums ir gatavs, ievadiet to **nekavējoties**.

Ievadišana caur barošanas zondi



1. solis. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, nosusiniet tās.



2. solis. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes augšējās virsmas.

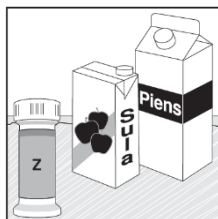
- **Nedrīkst lietot, ja ir beidzies PREVYMIS derīguma termiņš.**

Piezīme: ārsts pastāstīs, cik paciņu ir nepieciešams Jūsu devai.



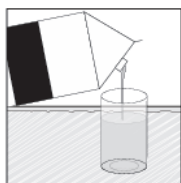
3. solis. Novietojiet visus piederumus uz tīras virsmas.

- Ārsta norādīto paciņu skaitu
- Šķēres
- Pulksteni vai taimeri
- Nelielu glāzi
- Ārsta vai farmaceita izsniegto barošanas zondes šļirci
- Ārsta vai farmaceita izsniegto zāļu trauciņu (15-30 ml)



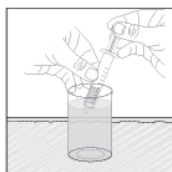
4. solis. Izvēlieties šķidrumu - pienu, ābolu sulu vai piena maisījumu zīdaiņiem.

- Drīkst izmantot arī ūdeni, bet tikai tad, ja PREVYMIS tiek ievadīts caur NG zondi.



5. solis. Iepildiet nelielu daudzumu šķidruma glāzē.

- Ļaujiet šķidrumiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
- **Nedrīkst** izmantot karstu vai aukstu (atdzesētu) šķidrumu.



6. solis. Atvelciet šļirces virzuli, lai šķidrumu no glāzes iepildītu šļircē.

- Ārsts pastāstīs, cik daudz šķidruma Jums jālieto.

Ievadišana caur barošanas zondi

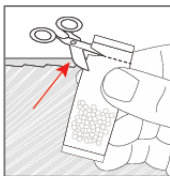


7. solis. Šķidrumu no šļirces iepildiet mazā, tīrā zāļu trauciņā.



8. solis. Viegli uzstiet pa paciņu(-ām), lai uzirdinātu granulas no paciņas(-u) apakšējās daļas.

- Turiet paciņu(-as) ar punktoto līniju pavērstu uz augšu.



9. solis. Ar šķērēm pa punktoto līniju atgrieziat paciņu(-as).



10. solis. Viegli uzsitiet pa paciņu(-ām), lai uzmanīgi iebirdinātu zāles trauciņā.

- Pārļiecinieties, ka visas granulas nonāk zāļu trauciņā.
- Pārļiecinieties, ka paciņa(-as) ir tukša(-as).
- Ja granulas izbirst kaut kur citur, sazinieties ar ārstu.



11. solis. Skatoties pulkstenī vai taimerī, nogaidiet 10 minūtes.

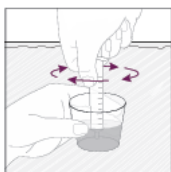
- Zāļu trauciņu **nedrīkst** sakratīt vai apgrozīt.

Svarīgi! Gaidīšanas laikā zāļu trauciņu glabājiēt drošā un bērniem nesasniedzamā vietā.



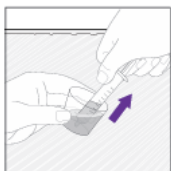
- PREVYMIS neizšķīdīs, bet kļūs irdenāks vai smalkāks.
- Maisījumu varēs lietot pēc 10 minūtēm.
- Tiklīdz tas ir gatavs, veiciet 12.-19. soli, lai ievadītu maisījumu.

Ievadišana caur barošanas zondi

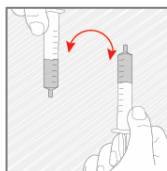


12. solis. Ar šļirces galu piesardzīgi samaisiet maisījumu.

- Zāļu trauciņu **nedrīkst** sakratīt vai apgrozīt.

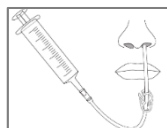
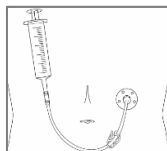


13. solis. Sasveriet uz sānu zāļu trauciņu un atvelciet šļirces virzuli, lai no zāļu trauciņa šļircē iepildītu visu maisījumu.

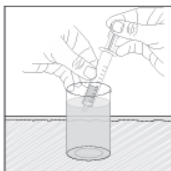


14. solis. Ievadiet PREVYMIS maisījumu.

- Lai zāles neizšļakstītos, piesardzīgi apvērsiet šļirci otrādi.
 - Šļirci **nedrīkst** sakratīt, jo maisījumā var veidoties gaisa burbuļi.
- Pievienojiet šļirci barošanas zondei.
- Lēni spiediet virzuli, lai maisījumu iepildītu barošanas zondē.

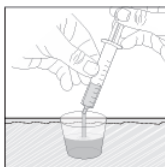


Ievadišana caur barošanas zondi

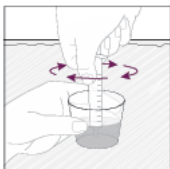


15. solis. Izskalošanai izmantojiet to pašu šļirci un atvelciet šļirces virzuli, lai atvilktu šķidrumu no glāzes.

- Ārsts pastāstīs, cik daudz šķidruma Jums jālieto.

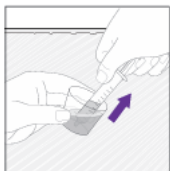


16. solis. Lēni spiediet virzuli, lai šļircē esošo šķidrumu pievienotu zāļu trauciņam.



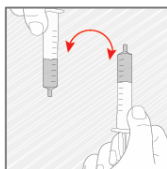
17. solis. Ar šļirces galu piesardzīgi samaisiet maisījumu.

- Zāļu trauciņu **nedrīkst** sakratīt vai apgrozīt.



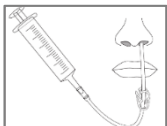
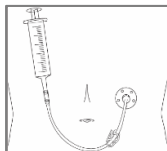
18. solis. Sasveriet uz sānu zāļu trauciņu un atvelciet šļirces virzuli, lai no zāļu trauciņa šļircē iepildītu visu maisījumu.

Ievadīšana caur barošanas zondi



19. solis. Ievadiet skalošanas maisījumu.

- Lai zāles neizšļakstītos, piesardzīgi apvērsiet šļirci otrādi.
 - Šļirci **nedrīkst** sakratīt, jo maisījumā var veidoties gaisa burbuļi.
- Pievienojiet šļirci barošanas zondei.
- Lēni spiediet virzuli, lai maisījumu iepildītu barošanas zondē.

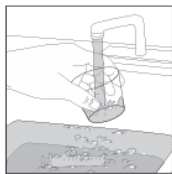


Ja nav ievadīts viss PREVYMIS maisījums, sazinieties ar ārstu.

Ievadišana caur barošanas zondi

20. solis. Nekavējoties izskalojiet barošanas zondi ar ūdeni.

- Vaicājiet ārstam, cik daudz ūdens jālieto.



21. solis. Satīriet

- Izmetiet tukšo(-ās) paciņu(-as) atkritumos.
- Ar rokām izmazgājiet šļirci un zāļu trauciņu, izmantojot siltu ūdeni un trauku mazgājamo šķīdumu.
 - Šļirci un zāļu trauciņu **nedrīkst** mazgāt trauku mazgājamā mašīnā.
 - Šļirci un zāļu trauciņu **nedrīkst** vārīt.
- Novietojiet visu tīrā, sausā vietā.

Papildu informāciju skatīt apakšpunktos “Kā uzglabāt PREVYMIS paciņas” un “Uzziniet vairāk par PREVYMIS.”

Kā uzglabāt PREVYMIS paciņas

- PREVYMIS nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Glabājiet šīs un visas citas zāles bērniem nepieejamā vietā.

Uzziniet vairāk par PREVYMIS

Lai iegūtu vairāk informācijas par to, kā lietot PREVYMIS, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam un izlasiet PREVYMIS lietošanas instrukciju.