

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett
PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 480 mg letermovir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 240 mg filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg laktose (som monohydrat).
Hver 480 mg filmdrasjerte tablett inneholder 6,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett

Gul, oval tablett med dimensjoner 16,5 mm x 8,5 mm, preget med «591» på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett

Rosa, oval, bikonveks tablett med dimensjoner 21,2 mm x 10,3 mm, preget med «595» på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREVYMIS er indisert som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] i forbindelse med allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

PREVYMIS er indisert som profylakse mot CMV-sykdom hos CMV-seronegative voksne som har mottatt et nyretransplantat fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-].

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

PREVYMIS bør initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter som har hatt en allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Dosering

PREVYMIS er også tilgjengelig som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (240 mg og 480 mg).

PREVYMIS filmdrasjerte tablett og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan brukes om hverandre etter legens vurdering og dosejustering er ikke nødvendig.

Den anbefalte dosen av PREVYMIS er én 480 mg tablett en gang daglig.

HSCT

PREVYMIS bør startes etter HSCT. PREVYMIS kan startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 28 dager etter HSCT. PREVYMIS kan startes før eller etter reetablering av ny hematopoese (engraftment). Profylakse med PREVYMIS bør fortsettes i 100 dager etter HSCT.

Forlenget PREVYMIS-profylakse utover 100 dager etter HSCT kan være fordelaktig hos noen pasienter med høy risiko for sen CMV-reakivering (se pkt. 5.1). Sikkerheten og effekten av PREVYMIS ved bruk i mer enn 200 dager har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Nyretransplantasjon

PREVYMIS bør startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 7 dager etter nyretransplantasjon, og fortsettes i 200 dager etter transplantasjon.

Dosejustering

Dersom PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, skal dosen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.5 og 5.2).

- Dersom ciklosporinbehandlingen igangsettes etter oppstart av PREVYMIS, skal neste dose av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig.
- Dersom ciklosporinbehandlingen stoppes etter oppstart med PREVYMIS, skal neste dose med PREVYMIS økes til 480 mg en gang daglig.
- Dersom doseringen av ciklosporin midlertidig avbrytes pga. høye ciklosporin-nivåer, er det ikke nødvendig med dosejustering av PREVYMIS.

Glemt dose

Informér pasienter om at hvis de glemmer en dose av PREVYMIS, bør de ta den så fort de husker det. Hvis de ikke husker det før det er tid for neste dose, informér dem om å droppe den glemte dosen, og gå tilbake til vanlig doseringsregime. Informér pasienter om at de ikke skal doble neste dose eller ta mer enn forskrevet dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av PREVYMIS er nødvendig basert på alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er nødvendig ved lett (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. PREVYMIS er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kombinert nedsatt leverfunksjon og nyrefunksjon

PREVYMIS er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er anbefalt til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsanbefaling kan gis for pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med eller uten dialyse. Effekt og sikkerhet har ikke blitt vist hos pasienter med ESRD.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av PREVYMIS hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten skal svelges hel og kan tas med eller uten mat. Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med pimozid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Når letermovir kombineres med ciklosporin:

Samtidig bruk av dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåkning av CMV-DNA hos HSCT-mottagere

I en fase 3-studie (P001) har sikkerheten og effekten av letermovir blitt fastslått hos HSCT-pasienter med en negativ CMV-DNA-test i forkant av oppstart av profylakse. CMV-DNA ble overvåket på ukentlig basis inntil uke 14 etter transplantasjon, og deretter annenhver uke inntil uke 24. I tilfeller med klinisk signifikant CMV-DNAemi eller sykdom, ble profylakse med letermovir stoppet og standard forebyggende behandling mot CMV («pre-emptive therapy» [PET]) eller behandling ble startet opp. Hos pasienter der letermovirprofylakse ble startet opp og CMV-DNA-test ved baseline senere ble funnet å være positiv, kunne profylakse fortsettes dersom PET-kriteriene ikke ble oppfylt (se pkt. 5.1).

Risiko for bivirkninger eller redusert terapeutisk effekt som følge av legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av PREVYMIS og visse legemidler kan resultere i kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner, der noen kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra større eksponering for samtidig brukte legemidler eller letermovir.
- signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av samtidig brukte legemidler som kan føre til redusert terapeutisk effekt av disse legemidlene.

Se tabell 1 for hvordan man kan forebygge eller ta hånd om disse kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjonene, inkludert doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

Legemiddelinteraksjoner

PREVYMIS bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som er CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, fentanyl og kinidin), siden samtidig administrering kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonene av CYP3A-substratene. Nøye overvåkning og/eller dosejustering av samtidig administrerte CYP3A-substrater er anbefalt (se pkt. 4.5).

Økt overvåkning av ciklosporin, takrolimus, sirolimus er vanligvis anbefalt de første to ukene etter å ha startet og avsluttet letermovir (se pkt. 4.5) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Letermovir er en moderat induser av enzymer og transportører. Induksjon kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av noen metaboliserte og transporterte legemidler (se pkt. 4.5). Terapeutisk

legemiddelovervåkning (TDM) for vorikonazol er derfor anbefalt. Samtidig bruk av dabigatran bør unngås på grunn av risiko for redusert effekt av dabigatran.

Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av legemidler transportert via OATP1B1/3, slik som mange av statinene (se pkt. 4.5 og tabell 1).

Hjelpestoffer

PREVYMIS inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generell informasjon om forskjeller i eksponering mellom forskjellige behandlingsregimer med letermovir

-Den forventede eksponeringen i plasma av letermovir er forskjellig avhengig av hvilket regime som benyttes (se tabell i pkt. 5.2). Derfor vil de kliniske konsekvensene av legemiddelinteraksjoner for letermovir være avhengig av hvilket letermovir-regime som benyttes og om letermovir kombineres med ciklosporin eller ikke.

-Kombinasjonen av ciklosporin og letermovir kan føre til mer uttalte eller ytterligere effekter på samtidig brukte legemidler sammenlignet med letermovir alene (se tabell 1).

Effekt av andre legemidler på letermovir

Eliminasjonsveiene til letermovir *in vivo* er utskillelse i gallen og glukuronidering. Den relative viktigheten av disse eliminasjonsveiene er ukjent. Begge eliminasjonsveier involverer aktivt opptak i hepatocytter via de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1/3. Etter opptak blir glukuronidering av letermovir mediert av UGT1A1 og 3. Letermovir ser også ut til å være gjenstand for P-gp- og BCRP-mediert effluks i leveren og tarmen (se pkt. 5.2).

Indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer eller transportører

Samtidig administrering av PREVYMIS (med eller uten ciklosporin) med sterke og moderate indukere av transportører (f.eks. P-gp) og/eller enzymer (f.eks. UGTer) er ikke anbefalt siden det kan føre til subterapeutisk eksponering av letermovir (se tabell 1).

-Eksempler på sterke indukere er rifampicin, fenytoin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifabutin og fenobarbital.

-Eksempler på moderate indukere er tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Samtidig administrering med rifampicin førte initialt til en ikke klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp), etterfulgt av en klinisk relevant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av induksjon av P-gp/UGT) ved fortsatt samtidig administrering med rifampicin (se tabell 1).

Tilleggs effekter av andre legemidler på letermovir som er relevante når letermovir kombineres med ciklosporin

Hemmere av OATP1B1 eller 3

Samtidig administrering av PREVYMIS med legemidler som er hemmere av OATP1B1/3-transportører kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir. Hvis PREVYMIS blir administrert samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer), er anbefalt dose av

PREVYMIS 240 mg en gang daglig (se tabell 1 og pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet bør utvises dersom andre OATP1B1/3-hemmere blir gitt i tillegg til letermovir kombinert med ciklosporin.

-Eksempler på OATP1B1-hemmere er gemfibrozil, erytromycin, klaritromycin og flere proteasehemmere (atazanavir, simeprevir).

Hemmere av P-gp/BCRP

In vitro-resultater indikerer at letermovir er et substrat for P-gp/BCRP. Endringer i plasmakonsentrasjoner av letermovir på grunn av hemming av P-gp/BCRP med itraconazol er ikke klinisk relevante.

Effekt av letermovir på andre legemidler

Legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller er påvirket av aktiv transport

Letermovir er en generell induser *in vivo* av enzymer og transportører. Med mindre et spesielt enzym eller transportør også hemmes (se under) kan induksjon forventes. Derfor kan letermovir potensielt føre til nedsatt plasmakonsentrasjon og mulig redusert effekt av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller via aktiv transport.

Størrelsen av den hemmende effekten er avhengig av administreringsvei til letermovir og om ciklosporin blir gitt samtidig. Full induksjonseffekt kan forventes etter 10-14 dager med behandling med letermovir. Tiden som er nødvendig for å oppnå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs til full effekt på plasmakonsentrasjonene.

In vitro er letermovir en hemmer av CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 og OAT3 ved relevante konsentrasjoner *in vivo*. *In vivo*-studier som undersøker nettoeffekten på CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 og CYP2C19 er tilgjengelige. Nettoeffekten *in vivo* på de andre nevnte enzymene og transportørene er ukjent. Detaljert informasjon er presentert under.

Det er ukjent om letermovir vil påvirke eksponeringen av piperacillin/tazobaktam, amfotericin B og mikafungin. Den potensielle interaksjonen mellom letermovir og disse legemidlene har ikke blitt undersøkt. Det er en teoretisk risiko for redusert eksponering grunnet induksjon men omfanget av effekten og dermed klinisk relevans er for tiden ukjent.

Legemidler metabolisert via CYP3A

Letermovir er en moderat hemmer av CYP3A *in vivo*. Samtidig administrering av PREVYMIS med midazolam gitt oralt (et CYP3A-substrat), resulterer i 2-3 ganger økte plasmakonsentrasjoner av midazolam. Samtidig administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte CYP3A-substrater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

-Eksempler på slike legemidler er visse immunsuppressiva (for eksempel ciklosporin, takrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reduktasehemmere og amiodaron (se tabell 1). Pimozid og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Størrelsen av den hemmende effekten til CYP3A er avhengig av administreringsvei for letermovir, og om ciklosporin blir gitt samtidig.

På grunn av tidsavhengig hemming og samtidig induksjon vil muligens netto enzymhemmende effekt ikke nås før etter 10-14 dager. Tiden som trengs for å nå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs for å oppnå full effekt på plasmakonsentrasjonene. Når behandlingen avsluttes, tar det 10-14 dager før den hemmende effekten forsvinner. Hvis overvåkning foretas, anbefales dette de første 2 ukene etter å ha startet opp med og avsluttet letermovir (se pkt. 4.4) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Legemidler som transporteres via OATP1B1/3

Letermovir er en hemmer av OATP1B1/3-transportører. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte OATP1B1/3-substrater. -Eksempler på slike legemidler er HMG-CoA-reduktasehemmere, feksofenadin, repaglinid og glyburid (se tabell 1). Når man sammenligner letermovir-regimer administrert uten ciklosporin, er effekten mer uttalt etter intravenøs enn etter oral administrering.

Omfanget av OATP1B1/3-hemming på samtidig administrerte legemidler er sannsynligvis større når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer). Dette må tas i betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et OATP1B1/3-substrat.

Legemidler metabolisert via CYP2C9 og/eller CYP2C19

Samtidig administrering av PREVYMIS med vorikonazol (et CYP2C19-substrat) resulterer i signifikant lavere plasmakonsentrasjoner av vorikonazol, noe som indikerer at letermovir er en induser av CYP2C19. CYP2C9 er sannsynligvis også indusert. Letermovir kan potensielt redusere eksponeringen av CYP2C9- og/eller CYP2C19-substrater, noe som potensielt resulterer i subterapeutiske nivåer.

-Eksempler på slike legemidler er warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin og tolbutamid (se tabell 1).

Effekten er forventet å være mindre uttalt for letermovir gitt oralt uten ciklosporin, enn for letermovir gitt intravenøst med eller uten ciklosporin eller letermovir gitt oralt med ciklosporin. Dette må tas i betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et CYP2C9- eller CYP2C19-substrat. Se også generell informasjon om induksjon over, med hensyn til tidslinjer for interaksjonen.

Legemidler metabolisert via CYP2C8

Letermovir hemmer CYP2C8 *in vitro*, men kan også inducere CYP2C8 basert på dets induksjonspotensial. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent.

-Et eksempel på et legemiddel som hovedsakelig elimineres via CYP2C8 er repaglinid (se tabell 1). Samtidig bruk av repaglinid og letermovir med eller uten ciklosporin er ikke anbefalt.

Legemidler som transporteres via P-gp i tarmen

Letermovir er en induser av P-gp i tarmen. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant nedgang i plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som i stor grad transporteres via P-gp i tarmen, som dabigatran og sofosbuvir.

Legemidler som metaboliseres via CYP2B6, UGT1A1 eller transporteres via BCRP eller OATP2B1

Letermovir er en generell induser *in vivo*, men har også vist seg å hemme CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent. Derfor kan muligens plasmakonsentrasjonene til legemidler som er substrater av disse enzymene eller transportørene øke eller synke når de administreres samtidig med letermovir. Tilleggsovervåkning kan være anbefalt, se preparatomtalen for slike legemidler.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via CYP2B6 er bupropion.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via UGT1A1 er raltegravir og dolutegravir.

-Eksempler på legemidler som transporteres via BCRP er rosuvastatin og sulfasalazin.

-Et eksempel på et legemiddel som transporteres via OATP2B1 er celiprolol.

Legemidler som transporteres via den renale transportøren OAT3

In vitro-data viser at letermovir er en hemmer av OAT3. Derfor kan letermovir muligens være en hemmer av OAT3 *in vivo*. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som transporteres via OAT3 kan øke.

-Eksempler på legemidler som transporteres via OAT3 er ciprofloksacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

Generell informasjon

Hvis dosejustering av samtidig administrerte legemidler blir gjort på grunn av behandling med PREVYMIS, bør dosene justeres på nytt etter at behandling med PREVYMIS er fullført. En dosejustering kan også være nødvendig når administreringsvei eller immunsuppressivt legemiddel endres.

Tabell 1 viser en liste med etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner. Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med PREVYMIS eller er forventede legemiddelinteraksjoner som kan oppstå med PREVYMIS (se pkt. 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

Tabell 1: Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler

Merk at tabellen ikke er uttømmende men viser eksempler på klinisk relevante interaksjoner. Se også generell tekst om legemiddelinteraksjoner over.

Om ikke annet er spesifisert, har interaksjonsstudiene blitt utført med letermovir gitt oralt, uten ciklosporin. Merk at interaksjonspotensial og kliniske konsekvenser kan være forskjellige avhengig av om letermovir har blitt gitt oralt eller intravenøst og om ciklosporin har blitt brukt samtidig. Når administreringsveien endres, eller dersom immunsuppressivt middel endres, bør man igjen sjekke anbefalinger som gjelder samtidig administrering med andre legemidler.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antibiotika		
nafcillin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Nafcillin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og nafcillin er ikke anbefalt.
Antifungale midler		
flukonazol (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg enkeltdose)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interaksjon ikke studert ved steady state. Forventet: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Ingen dosejustering nødvendig.
itrakonazol (200 mg en gang daglig oralt)/letermovir (480 mg en gang daglig oralt)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Ingen dosejustering nødvendig.
posakonazol [‡] (300 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
vorikonazol [‡] (200 mg to ganger daglig)/ letermovir (480 mg daglig)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (induksjon av CYP2C9/19)	Hvis samtidig administrering er nødvendig, er TDM for vorikonazol anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunsuppressivt legemiddel.
Antimykobakterielle midler		
rifabutin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Rifabutin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifabutin er ikke anbefalt.
rifampicin (600 mg oral enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	Flere doser med rifampicin senker plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifampicin er ikke anbefalt.
(600 mg intravenøs enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	
(600 mg én gang daglig oralt)/ letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Sum av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp og induksjon av P-gp/UGT)	
(600 mg én gang daglig oralt (24 timer etter rifampicin)) [§] / letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (induksjon av P-gp/UGT)	

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon[†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antipsykotika		
tioridazin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Tioridazin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og tioridazin er ikke anbefalt.
Endotelinantagonister		
bosentan	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Bosentan kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og bosentan er ikke anbefalt.
Antivirale midler		
aciklovir [‡] (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Ingen dosejustering nødvendig.
valaciklovir	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ valaciklovir	Ingen dosejustering nødvendig.
Plantebaserte midler		
johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Johannesurt kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og johannesurt er kontraindisert.
Hivmidler		
efavirenz	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↑ eller ↓ efavirenz (hemming eller induksjon av CYP2B6)	Efavirenz kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og efavirenz er ikke anbefalt.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Disse antivirale legemidlene kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og disse antivirale legemidlene er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
HMG-CoA-reduktasehemmere		
atorvastatin [‡] (20 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Dosen av atorvastatin bør ikke overskride 20 mg daglig når den gis samtidig med PREVYMIS [#] . Selv om det ikke er studert, forventes omfanget av økningen i plasmakonsentrasjonene til atorvastatin å være større enn for PREVYMIS alene når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin. Når PREVYMIS er administrert samtidig med ciklosporin, er atorvastatin kontraindisert.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjoner av disse statinene vesentlig. Samtidig bruk er ikke anbefalt med PREVYMIS alene. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er bruk av disse statinene kontraindisert.
fluvastatin, pravastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonen av statiner. Når PREVYMIS administreres samtidig med disse statinene, kan det være nødvendig å redusere statindosen [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin er pravastatin ikke anbefalt, mens for fluvastatin kan det være nødvendig med en dosereduksjon [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye.
Immunsuppressiva		
ciklosporin (50 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (hemming av CYP3A)	Hvis PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, skal dosen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2 og 5.1).
ciklosporin (200 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (hemming av OATP1B1/3)	Hyppig måling av konsentrasjonene av ciklosporin i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og ciklosporindosen justeres tilsvarende [#] .

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
mykofenolatmofetil (1 g enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ mykofenolsyre AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Ingen dosejustering nødvendig.
sirolimus [‡] (2 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (hemming av CYP3A) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Hyppig overvåkning av konsentrasjonene av sirolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og sirolimusdosen justeres tilsvarende [#] . Hyppig overvåkning av sirolimus-konsentrasjoner er anbefalt ved oppstart eller seponering av ciklosporin når det administreres samtidig med PREVYMIS: Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for sirolimus for spesifikke doseringsanbefalinger vedrørende bruk av sirolimus sammen med ciklosporin. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er omfanget av økningen i konsentrasjonene av sirolimus høyere enn ved bruk av PREVYMIS alene.
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (hemming av CYP3A)	Hyppig overvåkning av konsentrasjonene av takrolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og takrolimusdosen justeres tilsvarende [#] .
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (80 mg to ganger daglig)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Orale prevensjonsmidler		
etinylostradiol (EE) 0,03 mg/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkeltdose/ letermovir (480 mg daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Andre systemisk virkende orale prevensjonssteroider	Risiko for ↓ prevensjonssteroider	Letermovir kan redusere plasmakonsentrasjoner av andre orale prevensjonssteroider og dermed påvirke effekten. For å sikre adekvat preventiv effekt med et oralt prevensjonsmiddel, bør legemidler som inneholder EE og LNG velges.
Antidiabetika		
repaglinid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ eller ↓ repaglinid (induksjon av CYP2C8, hemming av CYP2C8 og OATP1B)	Letermovir kan øke eller minke plasmakonsentrasjonene av repaglinid. (Nettoeffekten er ikke kjent.) Samtidig bruk er ikke anbefalt. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, forventes plasmakonsentrasjonene til repaglinid å øke på grunn av ytterligere OATP1B-hemming av ciklosporin. Samtidig bruk er ikke anbefalt [#] .
glyburid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ glyburid (hemming av OATP1B1/3, hemming av CYP3A, induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av glyburid. Hyppig overvåkning av glukosekonsentrasjoner er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for glyburid for spesifikke doseringsanbefalinger.
Antiepileptiske legemidler (se også generell tekst)		
karbamazepin, fenobarbital	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Karbamazepin eller fenobarbital kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og karbamazepin eller fenobarbital er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
fenytoin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↓ fenytoin (induksjon av CYP2C9/19)	Fenytoin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonen av fenytoin. Samtidig administrering av PREVYMIS og fenytoin er ikke anbefalt.
Orale antikoagulantia		
warfarin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ warfarin (induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av warfarin. Hyppig overvåkning av Internasjonalt Normalisert Ratio (INR) bør utføres når warfarin administreres samtidig med behandling med PREVYMIS [#] . Overvåkning er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunsuppressivt middel.
dabigatran	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ dabigatran (hemming av P-gp i tarmen)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av dabigatran og kan nedsette effekten av dabigatran. Samtidig bruk av dabigatran bør unngås grunnet risiko for redusert effekt av dabigatran Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er dabigatran kontraindisert.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Sedativa		
<p>midazolam (1 mg intravenøs enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig oralt)</p> <p>midazolam (2 mg enkeltdose oralt)/ letermovir (240 mg daglig oralt)</p>	<p>↑ midazolam intravenøst: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>oralt: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(hemming av CYP3A)</p>	<p>Nøye klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering av PREVYMIS og midazolam. Dosejustering av midazolam bør overveies[#]. Økningen i plasmakonsentrasjoner for midazolam kan bli større når oral midazolam administreres med letermovir i klinisk dose enn med dosen som ble studert.</p>
Opioidagonister		
<p>Eksempler: alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ opioider som metaboliseres via CYP3A</p> <p>(hemming av CYP3A)</p>	<p>Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til disse legemidlene er anbefalt ved samtidig administrering. Dosejustering av opioider som metaboliseres via CYP3A kan være nødvendig[#] (se pkt. 4.4). Overvåkning er også anbefalt ved endring av administreringsvei. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, kan omfanget av økningen av plasmakonsentrasjoner av opioider som metaboliseres via CYP3A bli større. Nøye klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres under samtidig administrering av PREVYMIS i kombinasjon med ciklosporin og alfentanil eller fentanyl. Se respektive preparatomtale (se pkt. 4.4).</p>
Antiarytmiske legemidler		
<p>amiodaron</p>	<p>Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ amiodaron</p> <p>(primært hemming av CYP3A og hemming eller induksjon av CYP2C8)</p>	<p>Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av amiodaron.</p> <p>Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til amiodaron er anbefalt ved samtidig administrering. Overvåkning av konsentrasjoner av amiodaron bør utføres regelmessig når amiodaron blir administrert samtidig med PREVYMIS[#].</p>
<p>kinidin</p>	<p>Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ kinidin</p> <p>(hemming av CYP3A)</p>	<p>Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av kinidin.</p> <p>Nøye klinisk overvåkning bør utføres under administrering av PREVYMIS med kinidin. Se respektive preparatomtale[#].</p>

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Kardiovaskulære legemidler		
digoksin [‡] (0,5 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg to ganger daglig)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (induksjon av P-gp)	Ingen dosejustering nødvendig.
Protonpumpehemmere		
omeprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ omeprazol (induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.
pantoprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ pantoprazol (sannsynligvis på grunn av induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.
Midler mot søvnighet		
modafinil	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Modafinil kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og modafinil er ikke anbefalt.
<p>*Denne tabellen er ikke uttømmende. [†] ↓ = minskning, ↑ = økning ↔ = ingen klinisk relevant endring [‡] Enveis interaksjonsstudie som vurderer effekten av letermovir på det samtidig administrerte legemidlet. [§] Disse dataene er effekten av rifampicin på letermovir 24 timer etter siste dose rifampicin. [#] Se respektive preparatomtale.</p>		

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av letermovir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

PREVYMIS er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om letermovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av letermovir i melk (se pkt. 5.3)

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med PREVYMIS skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke påvist noen påvirkning av fertilitet hos hunnrotter. Irreversibel testikkeltoksisitet og svekket fertilitet ble observert hos hannrotter, men ikke hos mus eller aper av hannkjønn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PREVYMIS har sannsynligvis liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter under behandling med PREVYMIS, noe som kan påvirke pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen til PREVYMIS ble basert på tre kliniske fase 3-studier.

HSCT

I P001 fikk 565 HSCT-mottagere PREVYMIS eller placebo gjennom uke 14 etter transplantasjon, og ble fulgt opp med hensyn på bivirkninger gjennom uke 24 etter transplantasjon (se pkt. 5.1). De mest vanlig rapporterte bivirkningene som oppsto hos minst 1 % av pasientene i PREVYMIS-gruppen og med hyppighet større enn placebo var: kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av PREVYMIS var: kvalme (1,6 %), oppkast (0,8 %) og magesmerter (0,5 %).

I P040 fikk 218 HSCT-mottagere PREVYMIS eller placebo fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT og ble fulgt opp med hensyn til bivirkninger gjennom uke 48 etter HSCT (se pkt. 5.1). De rapporterte bivirkningene var i samsvar med sikkerhetsprofilen for PREVYMIS som karakterisert i studie P001.

Nyretransplantasjon

I P002 fikk 292 mottagere av nyretransplantat PREVYMIS gjennom uke 28 (~200 dager) etter transplantasjon (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert hos personer som brukte PREVYMIS i kliniske studier.

Bivirkningene er listet opp under etter organklassesystem og frekvens. Frekvensen er definert som

følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkninger identifisert med PREVYMIS

Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Mindre vanlige	nedsatt appetitt
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Mindre vanlige	smaksforstyrrelser, hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	kvalme, diaré, oppkast
Mindre vanlige	magesmerter
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige	økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	muskelkramper
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>	
Mindre vanlige	økt kreatinin i blod
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Mindre vanlige	fatigue, perifert ødem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdoser av PREVYMIS hos mennesker. I løpet av kliniske fase 1-studier, mottok 86 friske personer doser fra 720 mg/dag til 1440 mg/dag av PREVYMIS i opptil 14 dager. Bivirkningsprofilen var tilsvarende den for den kliniske dosen på 480 mg/dag. Det er ingen spesifikk antidot for overdose med PREVYMIS. Ved tilfelle av overdose, er det anbefalt at pasienten overvåkes for bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling initieres.

Det er ikke kjent om dialyse vil resultere i signifikant fjerning av PREVYMIS fra systemisk sirkulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale legemidler, ATC-kode: J05AX18

Virkningsmekanisme

Letermovir hemmer CMV-DNA-terminase-komplekset som er nødvendig for spalting og pakking av viralt nyreplikert DNA. Letermovir påvirker dannelsen av riktig enhetslengde på genomer og interfererer med virion-modning.

Antiviral aktivitet

Median EC₅₀-verdi for letermovir mot en samling av kliniske CMV-isolater i en cellekulturmodell av infeksjonen var 2,1 nM (variasjon = 0,7 nM til 6,1 nM, n=74).

Viral resistens

I cellekultur

CMV-genene UL51, UL56 og UL89 koder for subenheter av CMV-DNA-terminase. CMV-mutanter med redusert følsomhet for letermovir har blitt bekreftet i cellekultur. EC₅₀-verdier for rekombinante CMV-mutasjoner uttrykker substitusjon som er påvist i pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) var 1,6 til <10 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Det er ikke sannsynlig at disse substitusjonene er klinisk relevante. EC₅₀-verdier for rekombinante CMV-mutasjoner som uttrykker pUL51-substitusjon A95V eller pUL56-substitusjonene N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T var 10 til 9300 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Noen av disse substitusjonene har blitt observert hos pasienter som har opplevd profylaksesvikt i kliniske studier (se under).

I kliniske studier

I en fase 2b-studie ble letermovirdoser på 60, 120 eller 240 mg daglig eller placebo i opptil 84 dager evaluert hos 131 HSCT-mottagere. DNA-sekvensanalyse av et utvalgt område av UL56 (aminoasyrer 231 til 369), ble utført på prøver fra 12 letermovir-behandlede personer som opplevde profylaksesvikt der prøver var tilgjengelige for analyse. En pasient (som fikk 60 mg daglig) hadde en letermovir-resistent genotype-variant (GV) (V236M).

I en fase 3-studie (P001) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 40 letermovir-behandlede personer i FAS-populasjonen, som opplevde profylaksesvikt og der prøver var tilgjengelige for analyse. Hos to personer ble det påvist letermovir-resistent GV, begge med substitusjoner funnet i pUL56. En person hadde substitusjonen V236M og den andre personen hadde substitusjonen E237G. En annen person som hadde påvisbar CMV DNA ved baseline (og var derfor ikke inkludert i FAS populasjonen), fikk pUL56-substitusjoner, C235W og R369T, påvist etter seponering av letermovir.

I en fase 3-studie (P040) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL51, UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 32 personer (uavhengig av behandlingsgruppe) som opplevde profylaksesvikt eller som avsluttet behandlingen tidlig med CMV-viremi. Det var ingen letermovir-resistensassosierte substitusjoner påvist over den validerte analysegrensen på 5 %.

I en fase 3-studie (P002) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL51, UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 52 letermovir-behandlede personer som opplevde CMV-sykdom eller som avsluttet behandlingen tidlig med CMV-viremi. Det var ingen letermovir-resistensassosierte substitusjoner påvist over den validerte analysegrensen på 5 %.

Kryssresistens

Kryssresistens er ikke sannsynlig med legemidler med en annen virkningsmekanisme. Letermovir er fullt aktiv mot virale populasjoner med mutasjoner som medfører resistens mot CMV-DNA-polymerasehemmere (ganciklovir, cidofovir og foskarnet). Et panel med rekombinante CMV-stammer med substitusjoner som er motstandsdyktige mot letermovir, var fullt mottakelige for cidofovir,

foscarnet og ganciklovir, med unntak av en rekombinant stamme med substitusjonen pUL56 E237G som gir en 2,1 gangs reduksjon i ganciklovir følsomhet i forhold til villtype.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av letermovir på QTc-intervallet ved doser opp til 960 mg gitt intravenøst ble evaluert i en randomisert, enkeltdose-, placebo- og aktivt kontrollert (moksifloksacin 400 mg oralt) QT-studie med fullstendig overkryssing over 4 perioder hos 38 friske personer. Letermovir forlenger ikke QTc til klinisk relevant nivå etter en dose på 960 mg intravenøst med plasmakonsentrasjoner omtrent dobbelt så høye som for en dose på 480 mg intravenøst.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon

P001: Profylakse gjennom uke 14 (~100 dager) etter HSCT

For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-infeksjon eller -sykdom, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (P001) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogen HCST. Personene ble randomisert (2:1) til å motta enten letermovir 480 mg daglig, justert til 240 mg når administrert samtidig med ciklosporin, eller placebo. Randomisering ble stratifisert etter utprøversted og risiko (høy vs. lav) for CMV-reakivering på tidspunktet for studiestart. Letermovir ble initiert etter HSCT (Dag 0-28 etter HSCT) og fortsatte gjennom uke 14 etter HSCT. Letermovir ble administrert enten oralt eller intravenøst. Dosen av letermovir var den samme uavhengig av administrasjonsmåte. Personene ble overvåket gjennom uke 24 etter HSCT for det primære effektendepunktet med fortsatt oppfølging gjennom uke 48 etter HSCT.

Personene ble monitorert for CMV-DNA ukentlig inntil uke 14 etter HSCT og deretter annenhver uke inntil uke 24 etter HSCT, med initiering av standard antiviral behandling mot CMV hvis CMV-DNAemien ble vurdert som klinisk signifikant. Personene ble fulgt opp kontinuerlig gjennom uke 48 etter HSCT.

Blant de 565 behandlede personene mottok 373 personer letermovir (inkludert 99 personer som mottok minst en intravenøs dose), og 192 personer mottok placebo (inkludert 48 personer som fikk minst en intravenøs dose). Median tid for oppstart med letermovir var 9 dager etter transplantasjon. Trettisju prosent (37 %) av personene hadde engraftment ved baseline. Median alder var 54 år (område: 18-78 år); 56 (15 %) av personene var 65 år eller eldre; 58 % var menn, 82 % var hvite, 10 % var asiatiske, 2 % var svarte eller afrikanske og 7 % var spanske eller latinamerikanske. Ved baseline mottok 50 % av personene et myeloablativt regime, 52 % mottok ciklosporin og 42 % mottok takrolimus. De vanligste primærårsakene til transplantasjon var akutt myelogen leukemi (38 %), myeloblastisk syndrom (15 %) og lymfom (13 %). Tolv prosent (12 %) av personene var CMV-DNA-positive ved baseline.

Ved baseline hadde 31 % av personene høy risiko for reaktivering, definert ved en eller flere av følgende kriterier: Humant leukocytantigen (HLA)-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av *ex vivo* T-celle-reduerte transplantater; grad 2 eller høyere «Graft-Versus-Host-Disease» (GVHD) som krever systemiske kortikosteroider.

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for klinisk signifikant CMV-infeksjon i P001 ble definert som forekomsten av CMV-DNAemi som krevde forebyggende behandling mot CMV («anti-CMV antiviral terapi») [PET]) eller forekomst av CMV-sykdom i målorganet. «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming ble benyttet, der personer som sluttet i studien før uke 24 etter HSCT eller hadde manglende effekt ved uke 24 etter HSCT ble regnet som «failures».

Letermovir viste overlegen effekt sammenlignet med placebo i analysen av det primære endepunktet, som vist i tabell 3. Den anslåtte forskjellen i behandling på -23,5 % var statistisk signifikant (ensidig p-verdi < 0,0001).

Tabell 3: P001: Effekresultater hos HSCT-mottagere (NC=F-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primært effektendepunkt (Andel personer som ikke responderte på profylakse innen uke 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Årsaker til «Failures»†		
Klinisk signifikant CMV-infeksjon	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNAemi som krever anti-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-sykdom i målorganet	5 (1,5)	3 (1,8)
Avsluttet studien	56 (17,2)	27 (15,9)
Manglende utfall	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-justert behandlingsforskjell (Letermovir-Placebo)§		
Forskjell (95 % KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-verdi	< 0,0001	

† En kategori av «failure» utelukker ikke andre, og disse er basert på hierarkiet av kategorier i den rekkefølgen de er listet opp i.

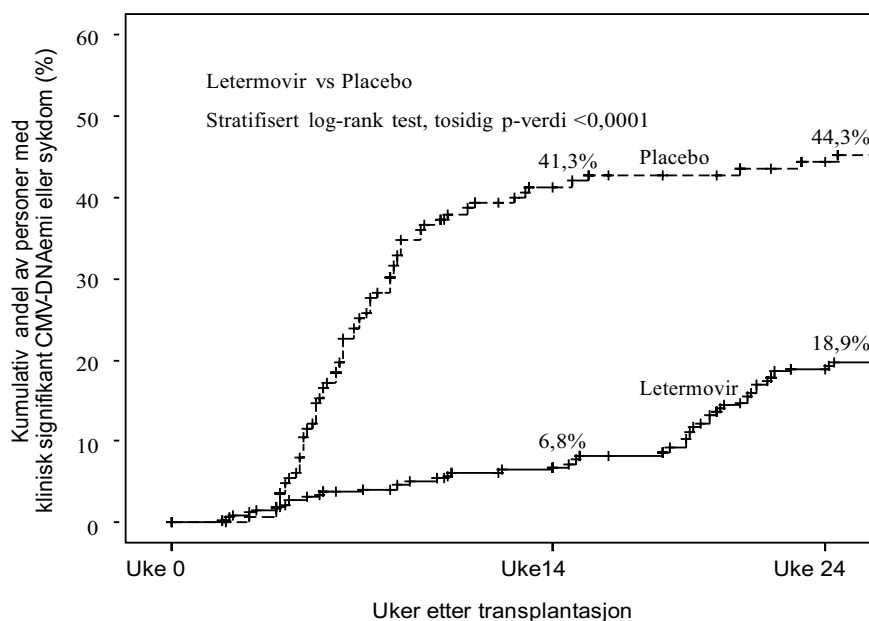
§ 95 % KI og p-verdi for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (høy eller lav risiko). En 1-sidig p-verdi ≤ 0,0249 ble brukt for å fastslå statistisk signifikans.

Merk: FAS=Fullt analysesett; FAS inkluderer randomiserte personer som mottok minst en dose studiemedisin, og ekskluderer personer med påvisbar CMV-DNA ved baseline. Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming. Med NC=F-tilnærming, ble feil definert som personer med klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig eller hadde et manglende resultat ved besøk gjennom uke 24 etter transplantasjon N=antall personer i hver behandlingsgruppe.
n (%)=antall (prosent) personer i hver undergruppe.

Merk: Andelen av pasienter med påvisbart viralt CMV-DNA på dag 1 som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon i letermovirgruppen var 64,6 % (32/38) sammenlignet med 90,9 % (20/22) i placebogruppen gjennom uke 24 etter HSCT. Den antatte forskjellen (95 % KI for forskjellen) var -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), med en nominal ensidig p-verdi < 0,0048.

Faktorer assosiert med CMV-DNAemi etter uke 14 etter HSCT blant letermovir-behandlede personer inkluderte høy risiko for CMV-reakivering ved baseline, GVHD, samt bruk av kortikosteroider og CMV-negativ serostatus hos donor.

Figur 1: P001: Kaplan-Meier-plot av tid til start av anti-CMV PET eller inntreden av CMV-sykdom i målorganet gjennom uke 24 etter transplantasjon hos mottagere av HSCT (FAS-populasjon)

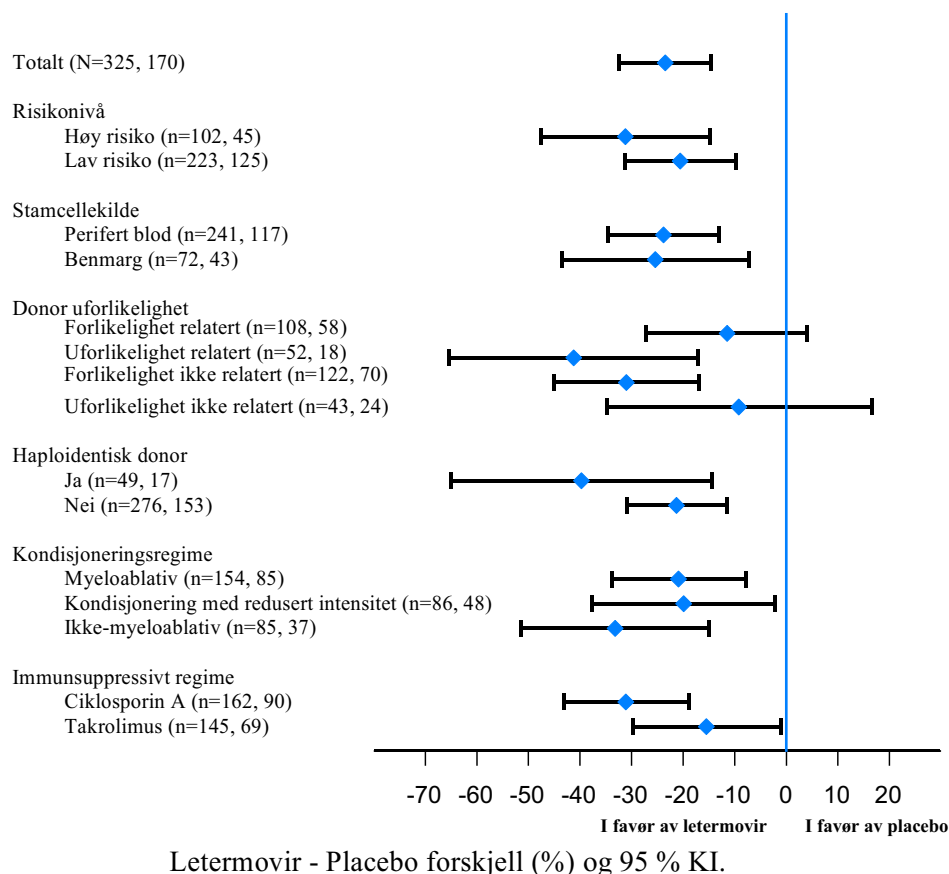


Antall pasienter med risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Det var ingen forskjeller i forekomsten av eller tid til engraftment mellom PREVYMIS og placebogrupperne.

Effekt var konsekvent i favør av letermovir på tvers av undergrupper, inkludert lav og høy risiko for CMV-reakivering, kondisjoneringsregimer og samtidige immunsuppressive regimer (se figur 2).

Figur 2: P001: Forest-plot av andelen personer som startet anti-CMV PET eller med CMV-sykdom gjennom uke 24 etter HSCT i utvalgte undergrupper (NC=F-tilnærming, FAS-populasjon)



NC=F, «Non-Completer=Failure». Med NC=F-tilnærming, ble personer som sluttet i studien før uke 24 etter transplantasjon eller hadde manglende resultat ved uke 24 etter transplantasjon regnet som «failures».

P040: Profylakse fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT

Effekten av å forlenge letermovirprofylakse fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT hos pasienter med risiko for sen CMV-infeksjon og sykdom ble vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (P040) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogene HSCT. Kvalifiserte personer som fullførte letermovirprofylakse gjennom ~100 dager etter HSCT ble randomisert (2:1) til å motta letermovir eller placebo fra uke 14 gjennom uke 28 etter HSCT. Personene ble overvåket gjennom uke 28 etter HSCT for det primære effektendepunktet med fortsatt oppfølging etter fullført behandling gjennom uke 48 etter HSCT.

Blant de 218 behandlede personene fikk 144 personer letermovir og 74 fikk placebo. Median alder var 55 år (område: 20 til 74 år), 62 % var menn, 79 % var hvite, 11 % var asiatiske, 2 % var svarte og 10 % var spanske eller latinamerikanske. De vanligste årsakene til transplantasjon var akutt myelogen leukemi (42 %), akutt lymfatisk leukemi (15 %) og akutt myelodysplastisk syndrom (11 %).

Ved studiestart hadde alle personer risikofaktorer for sen CMV-infeksjon og sykdom, hvor 64 % hadde to eller flere risikofaktorer. Risikofaktorene inkluderte, HLA-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR; haploidentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av *ex vivo* T-celle-reduerte transplantater; mottak av anti-tymocytglobulin; mottak av alemtuzumab; bruk av systemisk prednison (eller tilsvarende) ved doser på ≥ 1 mg/kg kroppsvekt per dag.

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for P040 var insidensen av klinisk signifikant CMV-infeksjon gjennom uke 28 etter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infeksjon ble definert som forekomst av enten CMV-sykdom i målorganet eller start av anti-CMV PET basert på dokumentert CMV-viremi og personens kliniske tilstand. Tilnærmingen «Observed Failure» (OF) ble brukt der personer som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig med viremi ble regnet som «failures».

Letermovir demonstrerte overlegen effekt sammenlignet med placebo i analysen av det primære endepunktet, som vist i tabell 4. Den anslåtte forskjellen i behandling på -16,1 % var statistisk signifikant (ensidig p-verdi=0,0005). Effekt var konsekvent i favør av letermovir på tvers av undergrupper basert på personkarakteristika (alder, kjønn, etnisitet) og risikofaktorer for sen CMV-infeksjon og sykdom.

Tabell 4: P040 Effekresultater hos HSCT-mottagere med risiko for sen CMV-infeksjon og sykdom (OF-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (~200 dager letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dager letermovir) (N=74) n (%)
«Failures»*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisk signifikant CMV-infeksjon gjennom uke 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Start av PET basert på dokumentert CMV-viremi	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-sykdom i målorganet	1 (0,7)	2 (2,7)
Avsluttet studien med CMV-viremi før uke 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Stratum-justert behandlingsforskjell (letermovir (~200 dager letermovir)-Placebo (~100 dager letermovir))[‡]		
Forskjell (95 % KI)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-verdi	0,0005	
<p>* En kategori av «failure» utelukker ikke andre, og disse er basert på hierarkiet av kategorier i den rekkefølgen de er listet opp i.</p> <p>[†] Klinisk signifikant CMV-infeksjon ble definert som CMV-sykdom i målorganet (påvist eller sannsynlig) eller start av PET basert på dokumentert CMV-viremi og personens kliniske tilstand.</p> <p>[‡] 95 % KI og p-verdi for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (haploidentisk donor ja eller nei). En 1-sidig p-verdi ≤ 0,0249 ble brukt for å fastslå statistisk signifikans.</p> <p>Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Observed Failure» (OF)-tilnærming. Med OF-tilnærmingen ble «failure» definert som alle personer som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig med CMV-viremi fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT.</p> <p>N=Antall personer i hver behandlingsgruppe.</p> <p>n (%)=Antall (prosent) personer i hver sub-kategori.</p>		

P002: Voksne seronegative mottagere av nyretransplantat fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-]
 For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-sykdom hos nyretransplanterte, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert ikke-underlegenhets fase 3-studie (P002) hos voksne nyretransplanterte med høy risiko [D+/R-]. Personene ble randomisert (1:1) for å motta enten letermovir eller valganciklovir. Letermovir ble gitt samtidig med aciklovir. Valganciklovir ble gitt samtidig med et placebo til aciklovir. Randomisering ble stratifisert etter bruk eller ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon. Letermovir eller valganciklovir ble initiert mellom dag 0 og dag 7 etter nyretransplantasjon og fortsatt gjennom uke 28 (~200 dager) etter transplantasjon. Personene ble overvåket gjennom uke 52 etter transplantasjon.

Blant de 589 behandlede personene fikk 292 letermovir og 297 fikk valganciklovir. Median alder var 51 år (område: 18 til 82 år), 72 % var menn, 84 % var hvite, 2 % var asiatiske, 9 % var svarte, 17 % var spanske eller latinamerikanske og 60 % fikk en nyre fra en avdød donor. De vanligste årsakene til transplantasjon var medfødt cystisk nyresykdom (17 %), hypertensjon (16 %) og diabetes/diabetisk nefropati (14 %).

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for P002 var insidensen av CMV-sykdom (CMV-sykdom i målorganet eller CMV-syndrom bekreftet av en uavhengig bedømmelseskomité) gjennom uke 52 etter transplantasjon. OF-tilnærmingen ble brukt der personer som sluttet i studien for tidlig av hvilken som helst grunn eller mangel på data på tidspunktet ikke ble ansett som «failures».

Letermovir demonstrerte ikke-underlegenhet til valganciklovir i analysen av det primære endepunktet som vist i tabell 5.

Tabell 5: P002 Effekteresultater hos nyretransplanterte (OF-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciklovir (N=297) n (%)
CMV-sykdom* gjennom uke 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-justert behandlingsforskjell (letermovir-valganciklovir)[†]		
Forskjell (95 % KI)	-1,4 (-6,5, 3,8) [‡]	

* CMV-syndrom bekreftet av en uavhengig bedømmelseskomité.

[†] 95 % KI for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (bruk/ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon).

[‡] Basert på en ikke-underlegenhetsmargin på 10 % er letermovir ikke-underlegen til valganciklovir. Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Observed Failure» (OF)-tilnærming. Med OF-tilnærming ble personer som sluttet i studien for tidlig av hvilken som helst grunn ikke ansett som «failures».

Merk: Personer randomisert til letermovirgruppen fikk aciklovir som herpes simplex virus (HSV) og varicella zoster virus (VZV) profylakse. Personer randomisert til valganciklovirgruppen fikk et placebo til aciklovir.

N=antall personer i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antall (prosent) personer i hver sub-kategori.

Effekt var sammenlignbar på tvers av undergrupper, inkludert kjønn, alder, etnisitet, region og bruk/ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PREVYMIS i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved profylakse av cytomegalovirusinfeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til letermovir har blitt karakterisert etter oral og intravenøs administrering hos friske personer. Eksponeringen av letermovir økte mer enn doseproporsjonalt med både oral og intravenøs administrering. Mekanismen er sannsynligvis metning/autohemming av OATP1B1/3. Farmakokinetikken til letermovir har også blitt karakterisert etter oral og intravenøs administrering hos HSCT-mottagere (tabell 6) og etter oral administrering hos nyretransplanterte (tabell 7).

Friske personer

Geometrisk gjennomsnittlige AUC- og C_{max} -verdier ved steady state var henholdsvis 71 500 ng•hr/ml og 13 000 ng/ml med letermovir 480 mg en gang daglig gitt oralt.

Letermovir nådde steady state på 9-10 dager med en akkumuleringsrate på 1,2 for AUC og 1 for C_{max} .

HSCT-mottagere

AUC for letermovir ble anslått ved å bruke farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av P001 fase 3-data (se tabell 6). Forskjeller i eksponering på tvers av behandlingsregimer er ikke klinisk relevante. Effekten var stabil på tvers av områdene for eksponering observert i P001.

Tabell 6: AUC-verdier (ng•hr/ml) for letermovir hos HSCT-mottagere.

Behandlingsregime	Median (90 % prediksjonsintervall)*
480 mg oralt, ingen ciklosporin	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenøst, ingen ciklosporin	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg oralt, med ciklosporin	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenøst, med ciklosporin	70 300 (46 200; 106 000)
* Post-hoc-prediksjoner for populasjonen fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen ved bruk av fase 3-data	

Nyretransplanterte

AUC for letermovir ble anslått ved å bruke farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av P002 fase 3-data (tabell 7). Effekten var stabil på tvers av områdene for eksponering observert i P002.

Tabell 7: AUC-verdier (ng•hr/ml) for letermovir hos nyretransplanterte

Behandlingsregime	Median (90 % prediksjonsintervall)*
480 mg oralt, ingen ciklosporin	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg oralt, med ciklosporin	57 700 (26 900, 135 000)

* Medianer og 90 % prediksjonsintervaller er basert på simuleringer ved bruk av fase 3-populasjonsfarmakokinetikk-modellen med interindividuell variabilitet.
Merk: Farmakokinetikken av letermovir ble ikke studert hos nyretransplanterte etter intravenøs administrasjon, anslått AUC ved intravenøs administrering er imidlertid lik predikert AUC etter intravenøs administrering hos HSCT-mottagere (tabell 6).

Absorpsjon

Letermovir ble hurtig absorbert med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 1,5 til 3,0 timer, og sank på en bifasisk måte. Hos HSCT-mottagere ble biotilgjengeligheten av letermovir anslått til å være omtrent 35 % med 480 mg en gang daglig gitt oralt uten ciklosporin. Den interindividuelle variasjonen for biotilgjengelighet ble anslått til å være omtrent 37 %. Hos nyretransplanterte ble biotilgjengeligheten av letermovir anslått til å være omtrent 60 % med 480 mg en gang daglig gitt oralt uten ciklosporin.

Effekt av ciklosporin

Hos HCST-mottagere økte samtidig administrering av ciklosporin plasmakonsentrasjonen av letermovir grunnet hemming av OATP1B. Biotilgjengeligheten av letermovir ble anslått til omtrent 85 % med 240 mg letermovir en gang daglig gitt oralt, når administrert sammen med ciklosporin hos pasienter.

Hvis letermovir blir administrert samtidig med ciklosporin, er den anbefalte dosen av letermovir 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2)

Effekt av mat

Hos friske personer, hadde oral administrering av en enkeltdose letermovir på 480 mg med et måltid med standard høyt fett- og kaloriinnhold ingen effekt på den totale eksponeringen (AUC), og resulterte i omtrent 30 % økning av toppnivåer (C_{max}) av letermovir. Letermovir kan administreres oralt med eller uten mat slik det har blitt gjort i kliniske studier (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state anslått til 45,5 l, etter intravenøs administrering hos HSCT-mottagere.

Letermovir er i høy grad bundet (98,2 %) til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjonsområdet (3 til 100 mg/l) som ble evaluert, *in vitro*. Noe metning ble observert ved lavere konsentrasjoner. Blod til plasma-fordeling av letermovir er 0,56 og uavhengig av konsentrasjonsområdet (0,1 til 10 mg/l) evaluert *in vitro*.

I prekliniske distribusjonsstudier blir letermovir distribuert i organer og vev med høyeste konsentrasjoner observert i gastrointestinaltraktus, galleveier og lever, og lave konsentrasjoner i hjernen.

Biotransformasjon

Majoriteten av letermovir-relaterte komponenter i plasma er uendret primærsubstans (96,6 %). Ingen betydelige metabolitter er observert i plasma. Letermovir blir delvis eliminert ved glukuronidering via UGT1A1/1A3.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for letermovir er omtrent 12 timer med 480 mg letermovir gitt intravenøst, hos friske personer. De hovedsakelige elimineringsveiene til letermovir er utskillelse i gallen i tillegg til direkte glukuronidering. Prosessen involverer de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 og 3, fulgt av UGT1A1/3-katalysert glukuronidering.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er tilsynelatende clearance (CL) for letermovir ved steady state anslått til å være 4,84 l/time etter intravenøs administrering på 480 mg hos HSCT-mottagere. Den interindividuelle variasjonen for CL er anslått til å være 24,6 %.

Utskillelse

Etter oral administrering av radiomerket letermovir, ble 93,3 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces. Majoriteten av letermovir ble skilt ut via gallen som uforandret primærsubstans med en liten del (6 % av dosen) som en acylglukuronid-metabolitt i feces. Acylglukuronidet er ustabil i feces. Utskillelse i urin var ubetydelig (< 2 % av dosen).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 81 % og 4 ganger høyere hos personer med moderat (Child-Pugh klasse B [CP-B], score 7-9) og alvorlig (Child-Pugh klasse C [CP-C], score 10-15) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon er ikke klinisk relevante.

Markante økninger i eksponeringen av ubundet letermovir er forventet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Klinisk studie i en populasjon med nedsatt nyrefunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 115 og 81 % høyere hos personer med moderat (eGFR på 31 til 56,8 ml/min/1,73 m²) og alvorlig (eGFR på 11,9 til 28,1 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering grunnet moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon anses ikke som klinisk relevante. Personer med ESRD har ikke blitt studert.

Etter nyrettransplantasjon (P002)

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var AUC for letermovir omtrent 12 %, 27 % og 35 % høyere hos personer med henholdsvis mild (kreatininclearance større enn eller lik 60 til mindre enn 90 ml/min), moderat (kreatininclearance større enn eller lik 30 til mindre enn 60 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance større enn eller lik 15 til mindre enn 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med kreatininclearance større enn eller lik 90 ml/min. Disse endringene anses ikke å være klinisk relevante.

Vekt

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos friske personer er AUC for letermovir estimert til å være 18,7 % lavere hos personer som veier 80-100 kg sammenlignet med personer som veier 67 kg. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos nyretransplanterte (P002) er AUC for letermovir estimert til å være 26 % lavere hos personer som veier mer enn 80 kg sammenlignet med personer som veier 80 kg eller mindre. Disse forskjellene er ikke klinisk relevante.

Etnisitet

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos friske personer er AUC for letermovir estimert til å være 33,2 % høyere hos asiater sammenlignet med hvite. Denne endringen er ikke klinisk relevant.

Kjønn

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen endring i farmakokinetikken til letermovir hos kvinner sammenlignet med menn.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen effekt av alder på farmakokinetikken til letermovir. Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Irreversibel testikkeltoksisitet ble observert kun hos rotter ved systemiske eksponeringer (AUC) ≥ 3 ganger eksponeringene hos mennesker ved anbefalt human dose (AHD). Denne toksisiteten ble karakterisert ved degenerering av sædkanalene, og oligospermi og cellerester i bitestiklene, med redusert testikkel- og bitestikkelvekt. Det var ingen testikkeltoksisitet hos rotter ved eksponeringer (AUC) som var like eksponeringene hos mennesker ved AHD. Testikkeltoksisitet ble ikke observert hos mus og aper ved de høyeste dosene som ble testet, henholdsvis 4 ganger og 2 ganger så høy eksponering som hos mennesker ved AHD. Relevansen for mennesker er ukjent.

Det er kjent at hydroksypropylbetadeks kan forårsake vakuoledannelse i nyrene hos rotter når det administreres intravenøst i doser større enn 50 mg/kg/dag. Vakuoledannelse ble registrert i nyrene til rotter som fikk administrert letermovir intravenøst formulert med 1500 mg/kg/dag av syklodekstrin-hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks.

Karsinogenese

En 6 måneders oral karsinogenitetsstudie i RasH2 transgene (Tg.RasH2) mus viste ingen tegn på human-relevant tumorfremkallende effekt opp til de høyeste dosene som ble testet, 150 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag hos henholdsvis hanner og hunner.

Mutagenese

Letermovir var ikke gentoksisk i en rekke *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert mikrobiologisk mutagenese-analyse, kromosomavvik i ovarieceller hos kinesisk hamster, og i en mikrokjernestudie *in vivo* hos mus.

Reproduksjon

Fertilitet

I studier på fertilitet og tidlig embryo-utvikling hos rotter, var det ingen effekt av letermovir på fertilitet hos hunner. Hos hannrotter ble redusert spermiekonsentrasjon, redusert spermiebevegelse og nedsatt fertilitet observert ved systemisk eksponering ≥ 3 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD (se Generell toksisitet).

Hos aper som fikk administrert letermovir, ble det ikke påvist testikkeltoksisitet basert på histopatologisk evaluering, mål av testikkelstørrelse, blodhormonanalyse (folikkelstimulerende hormon, inhibin B og testosteron), og evaluering av sæd (sædtelling, motilitet og morfologi) ved systemisk eksponering omtrent 2 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD.

Utvikling

Hos rotter ble maternell toksisitet (inkludert nedsatt kroppsvekt) observert ved 250 mg/kg/dag (omtrent 11 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert nedsatt fødselsvekt med forsinket forbening, lett ødematøse fostre og økt forekomst av forkortet navlestreng og varianter og deformering av virvler, ribben og bekken. Ingen maternell eller utviklingsmessig påvirkning ble observert ved en dose på 50 mg/kg/dag (omtrent 2,5 ganger AUC ved AHD).

Hos kaniner ble maternell toksisitet (inkludert mortalitet og aborter) observert ved 225 mg/kg/dag (omtrent 2 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert økt forekomst av deformeringer og variasjoner i virvler og ribben.

I pre- og postnatale utviklingsstudier ble letermovir administrert oralt til drektige rotter. Det ble ikke observert utviklingsmessig toksisitet opp til høyest testede eksponering (2 ganger AUC ved AHD).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Povidon (E 1201)

Kolloidal vannfri silika (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Triacetin (E 1518)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (kun 480 mg tabletter) (E 172)

Karnaubavoks (E 903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn på temperatur. Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakninger med 28x1 tabletter i perforerte endoseblistere av polyamid/aluminium/PVC-aluminium.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 24. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
PREVYMIS 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREVYMIS 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 240 mg (12 ml per hetteglass) letermovir.
Hver ml inneholder 20 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 480 mg (24 ml per hetteglass) letermovir.
Hver ml inneholder 20 mg letermovir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 23 mg (1 mmol) natrium per hetteglass på 240 mg.
Dette legemidlet inneholder 46 mg (2 mmol) natrium per hetteglass på 480 mg.

Hver 240 mg dose (12 ml hetteglass) av dette legemidlet inneholder 1 800 mg hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin).

Hver 480 mg dose (24 ml hetteglass) av dette legemidlet inneholder 3 600 mg hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin).

For ytterligere informasjon, se pkt. 4.2.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)
Klar, fargeløs væske
pH mellom 7 og 8

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREVYMIS er indisert som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] i forbindelse med allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

PREVYMIS er indisert som profylakse mot CMV-sykdom hos CMV-seronegative voksne som har mottatt et nyretransplantat fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-].

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

PREVYMIS bør initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter som har hatt en allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Dosering

PREVYMIS er også tilgjengelig for oral administrering (240 mg og 480 mg filmdrasjerte tabletter).

PREVYMIS filmdrasjerte tabletter og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan brukes om hverandre etter legens vurdering og dosejustering er ikke nødvendig.

Den anbefalte dosen av PREVYMIS er 480 mg daglig.

HSCT

PREVYMIS bør startes etter HSCT. PREVYMIS kan startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 28 dager etter HSCT. PREVYMIS kan startes før eller etter reetablering av ny hematopoese (engraftment). Profylakse med PREVYMIS bør fortsette i 100 dager etter HSCT.

Forlenget PREVYMIS-profylakse utover 100 dager etter HSCT kan være fordelaktig hos noen pasienter med høy risiko for sen CMV-reakivering (se pkt. 5.1). Sikkerheten og effekten av PREVYMIS ved bruk i mer enn 200 dager har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Nyretransplantasjon

PREVYMIS bør startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 7 dager etter nyretransplantasjon, og fortsettes i 200 dager etter transplantasjon.

Dosejustering

Dersom PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, skal dosen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.5 og 5.2).

- Dersom ciklosporinbehandlingen igangsettes etter oppstart av PREVYMIS, skal neste dose av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig.
- Dersom ciklosporinbehandlingen stoppes etter oppstart med PREVYMIS, skal neste dose med PREVYMIS økes til 480 mg en gang daglig.
- Dersom doseringen av ciklosporin midlertidig avbrytes pga. høye ciklosporin-nivåer, er det ikke nødvendig med dosejustering av PREVYMIS.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, bør den gis til pasienten så snart som mulig. Hvis det er tid for neste dose, dropp den glemte dosen og følg vanlig doseringsregime. Ikke doble neste dose eller gi mer enn forskrevet dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av PREVYMIS er nødvendig basert på alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er påkrevet ved lett (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. PREVYMIS er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kombinert nedsatt leverfunksjon og nyrefunksjon

PREVYMIS er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er anbefalt til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsanbefaling kan gis for pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med eller uten dialyse. Effekt og sikkerhet har ikke blitt vist hos pasienter med ESRD.

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder hydroksypropylbetadeks. Den antatte kliniske eksponeringen av hydroksypropylbetadeks på intravenøst administrert letermovir er forventet å være omtrent 3600 mg/dag for en letermovirdose på 480 mg. Det var ingen tilfeller av nyreskade forårsaket av hydroksypropylbetadeks i humane studier på intravenøst administrert letermovir med behandlingsvarighet opp til 47 dager. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min) som mottar PREVYMIS, kan akkumulering av hydroksypropylbetadeks inntreffe (se pkt. 5.3). Serumkreatinin-nivåer bør overvåkes nøye hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av PREVYMIS hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk.

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning krever fortykning (se pkt. 6.6) før administrering.

PREVYMIS fortennet oppløsning skal administreres med et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron polyetersulfon (PES) «in-line» filter. Den fortyndede oppløsningen skal ikke administreres med annet filter enn et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES «in-line» filter.

PREVYMIS skal administreres kun som intravenøs infusjon. PREVYMIS skal ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Etter fortykning bør PREVYMIS administreres som intravenøs infusjon via perifert eller sentralt venekateter over et tidsrom på omtrent 60 minutter. Hele innholdet i infusjonsposen bør administreres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med pimozid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Når letermovir kombineres med ciklosporin:

Samtidig bruk av dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåkning av CMV-DNA hos HSCT-mottagere

I en fase 3-studie (P001) har sikkerheten og effekten av letermovir blitt fastslått hos HSCT-pasienter med en negativ CMV-DNA-test i forkant av oppstart av profylakse. CMV-DNA ble overvåket på ukentlig basis inntil uke 14 etter transplantasjon, og deretter annenhver uke inntil til uke 24. I tilfeller med klinisk signifikant CMV- DNAemi eller sykdom, ble profylakse med letermovir stoppet og standard forebyggende behandling mot CMV («pre-emptive therapy» [PET]) eller behandling ble startet opp. Hos pasienter der letermovirprofylakse ble startet opp og CMV-DNA test ved baseline senere ble funnet å være positiv, kunne profylakse fortsettes dersom PET- kriteriene ikke ble oppfylt. (se pkt. 5.1).

Risiko for bivirkninger eller redusert terapeutisk effekt som følge av legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av PREVYMIS og visse legemidler kan resultere i kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner, der noen kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra større eksponering for samtidig brukte legemidler eller letermovir.
- signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av samtidig brukte legemidler som kan føre til redusert terapeutisk effekt av disse legemidlene.

Se tabell 1 for hvordan man kan forebygge eller ta hånd om disse kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjonene, inkludert doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

Legemiddelinteraksjoner

PREVYMIS bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som er CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, fentanyl og kinidin), siden samtidig administrering kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonene av CYP3A-substratene. Nøye overvåkning og/eller dosejustering av samtidig administrerte CYP3A-substrater er anbefalt (se pkt. 4.5).

Økt overvåkning av ciklosporin, takrolimus, sirolimus er vanligvis anbefalt de første to ukene etter å ha startet og avsluttet letermovir (se pkt. 4.5) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Letermovir er en moderat induser av enzymer og transportører. Induksjon kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av noen metaboliserte og transporterte legemidler (se pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelovervåkning (TDM) for vorikonazol er derfor anbefalt.

Samtidig bruk av dabigatran bør unngås på grunn av risiko for redusert effekt av dabigatran.

Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av legemidler transportert via OATP1B1/3, slik som mange av statinene (se pkt. 4.5 og tabell 1).

Administrering med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron PES «in-line» filter

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan inneholde noen få produktrelaterte, små gjennomsiktige eller hvite partikler. Administrering med PREVYMIS fortynnet oppløsning krever alltid bruk av et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES «in-line» filter uavhengig om de produktrelaterte partiklene er synlige i hetteglasset eller i den fortynnede oppløsningen (se pkt. 4.2 og 6.6).

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder 23 mg (eller 1 mmol) natrium per hetteglass på 240 mg. Dette tilsvarer 1,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas hensyn til hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Dette legemidlet inneholder 46 mg (eller 2 mmol) natrium per hetteglass på 480 mg. Dette tilsvarer 2,30 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas hensyn til hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 1 800 mg hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin) i hvert 12 ml hetteglass (240 mg dose).

Dette legemidlet inneholder 3 600 mg hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin) i hvert 24 ml hetteglass (480 mg dose).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generell informasjon om forskjeller i eksponering mellom forskjellige behandlingsregimer med letermovir

-Den forventede eksponeringen i plasma av letermovir er forskjellig avhengig av hvilket doseringsregime som benyttes (se tabell i pkt. 5.2). Derfor vil de kliniske konsekvensene av legemiddelinteraksjoner for letermovir være avhengig av hvilket letermovir-regime som benyttes og om letermovir kombineres med ciklosporin eller ikke.

-Kombinasjonen av ciklosporin og letermovir kan føre til mer uttalte eller ytterligere effekter på samtidig brukte legemidler sammenlignet med letermovir alene (se tabell 1).

Effekt av andre legemidler på letermovir

Eliminasjonsveiene til letermovir *in vivo* er utskillelse i gallen og glukuronidering. Den relative viktigheten av disse eliminasjonsveiene er ukjent. Begge eliminasjonsveier involverer aktivt opptak i hepatocytter via de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1/3. Etter opptak blir glukuronidering av letermovir mediert av UGT1A1 og 3. Letermovir ser også ut til å være gjenstand for P-gp- og BCRP-mediert effluks i leveren og tarmen (se pkt. 5.2).

Indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer eller transportører

Samtidig administrering av PREVYMIS (med eller uten ciklosporin) med sterke og moderate indukere av transportører (f.eks. P-gp) og/eller enzymer (f.eks. UGTer) er ikke anbefalt siden det kan føre til subterapeutisk eksponering av letermovir (se tabell 1).

-Eksempler på sterke indukere er rifampicin, fenytoin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifabutin og fenobarbital.

-Eksempler på moderate indukere er tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Samtidig administrering med rifampicin førte initialt til en ikke klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp), etterfulgt av en klinisk relevant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av induksjon av P-gp/UGT) ved fortsatt samtidig administrering med rifampicin (se tabell 1).

Tilleggseffekter av andre legemidler på letermovir som er relevante når letermovir kombineres med ciklosporin

Hemmere av OATP1B1 eller 3

Samtidig administrering av PREVYMIS med legemidler som er hemmere av OATP1B1/3-transportører kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir. Hvis PREVYMIS blir administrert samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer), er anbefalt dose av PREVYMIS 240 mg en gang daglig (se tabell 1 og pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet bør utvises dersom andre OATP1B1/3-hemmere blir gitt i tillegg til letermovir kombinert med ciklosporin.

-Eksempler på OATP1B1-hemmere er gemfibrozil, erytromycin, klaritromycin og flere proteasehemmere (atazanavir, simeprevir).

Hemmere av P-gp/BCRP

In vitro-resultater indikerer at letermovir er et substrat for P-gp/BCRP. Endringer i plasmakonsentrasjoner av letermovir på grunn av hemming av P-gp/BCRP med itrakonazol er ikke klinisk relevante.

Effekt av letermovir på andre legemidler

Legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller er påvirket av aktiv transport

Letermovir er en generell induser *in vivo* av enzymer og transportører. Med mindre et spesielt enzym eller transportør også hemmes (se under) kan induksjon forventes. Derfor kan letermovir potensielt

føre til nedsatt plasmaksporing og mulig redusert effekt av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller via aktiv transport.

Størrelsen av den hemmende effekten er avhengig av administreringsvei for letermovir, og om ciklosporin blir gitt samtidig. Full induksjonseffekt kan forventes etter 10-14 dager med behandling med letermovir. Tiden som er nødvendig for å oppnå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs til full effekt på plasmakonsentrasjonene.

In vitro er letermovir en hemmer av CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, og OAT3 ved relevante konsentrasjoner *in vivo*. *In vivo*- studier som undersøker nettoeffekten på CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 og CYP2C19 er tilgjengelige. Nettoeffekten *in vivo* på de andre nevnte enzymene og transportørene er ukjent. Detaljert informasjon er presentert under.

Det er ukjent om letermovir vil påvirke eksponeringen av piperacillin/tazobaktam, amfotericin B og mikafungin. Den potensielle interaksjonen mellom letermovir og disse legemidlene har ikke blitt undersøkt. Det er en teoretisk risiko for redusert eksponering grunnet induksjon men omfanget av effekten og dermed klinisk relevans er for tiden ukjent.

Legemidler metabolisert via CYP3A

Letermovir er en moderat hemmer av CYP3A *in vivo*. Samtidig administrering av PREVYMIS med midazolam gitt oralt (et CYP3A-substrat), resulterer 2-3 ganger økte plasmakonsentrasjoner av midazolam. Samtidig administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte CYP3A-substrater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

-Eksempler på slike legemidler er visse immunsuppressiva (for eksempel ciklosporin, takrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reduktasehemmere og amiodaron (se tabell 1). Pimozid og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Størrelsen av den hemmende effekten til CYP3A er avhengig av administreringsvei for letermovir, og om ciklosporin blir gitt samtidig.

På grunn av tidsavhengig hemming og samtidig induksjon vil muligens netto enzymhemmende effekt ikke nås før etter 10-14 dager. Tiden som trengs for å nå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs for å oppnå full effekt på plasmakonsentrasjonene. Når behandlingen avsluttes, tar det 10-14 dager før den hemmende effekten forsvinner. Hvis overvåkning foretas, anbefales dette de første 2 ukene etter å ha startet opp med og avsluttet letermovir (se pkt. 4.4) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Legemidler som transporteres via OATP1B1/3

Letermovir er en hemmer av OATP1B1/3-transportører. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte OATP1B1/3-substrater.

-Eksempler på slike legemidler er HMG-CoA-reduktasehemmere, feksofenadin, repaglinid og glyburid (se tabell 1). Når man sammenligner letermovir-regimer administrert uten ciklosporin, er effekten mer uttalt etter intravenøs enn etter oral administrering.

Omfanget av OATP1B1/3-hemming på samtidig administrerte legemidler er sannsynligvis større når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer). Dette må tas i betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et OATP1B1/3-substrat.

Legemidler metabolisert via CYP2C9 og/eller CYP2C19

Samtidig administrering av PREVYMIS med vorikonazol (et CYP2C19 substrat) resulterer i signifikant lavere plasmakonsentrasjoner av vorikonazol, noe som indikerer at letermovir er en induser for CYP2C19. CYP2C9 er sannsynligvis også industert. Letermovir kan potensielt redusere eksponeringen av CYP2C9- og/eller CYP2C19-substrater, noe som potensielt kan resultere i subterapeutiske nivåer.

-Eksempler på slike legemidler er warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin og tolbutamid (se tabell 1).

Effekten er forventet å være mindre uttalt for letermovir gitt oralt uten ciklosporin, enn for letermovir gitt intravenøst med eller uten ciklosporin eller letermovir gitt oralt med ciklosporin. Dette må tas i betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et CYP2C9- eller CYP2C19-substrat. Se også generell informasjon om induksjon over, med hensyn til tidslinjer for interaksjonen.

Legemidler metabolisert via CYP2C8

Letermovir hemmer CYP2C8 *in vitro*, men kan også indukere CYP2C8 basert på dets induksjonspotensial. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent.

-Et eksempel på et legemiddel som hovedsakelig elimineres via CYP2C8 er repaglinid (se tabell 1). Samtidig bruk av repaglinid og letermovir med eller uten ciklosporin er ikke anbefalt.

Legemidler som transporteres via P-gp i tarmen

Letermovir er en indukerer av P-gp i tarmen. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant nedgang i plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som i stor grad transporteres via P-gp i tarmen, som dabigatran og sofosbuvir.

Legemidler som metaboliseres via CYP2B6, UGT1A1 eller transporteres via BCRP eller OATP2B1

Letermovir er en generell indukerer *in vivo*, men har også vist seg å hemme CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent. Derfor kan muligens plasmakonsentrasjonene til legemidler som er substrater av disse enzymene eller transportørene øke eller synke når de administreres samtidig med letermovir. Tilleggsovervåkning kan være anbefalt, se preparatomtalen for slike legemidler.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via CYP2B6 er bupropion.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via UGT1A1 er raltegravir og dolutegravir.

-Eksempler på legemidler som transporteres via BCRP er rosuvastatin og sulfasalazin.

-Et eksempel på et legemiddel som transporteres via OATP2B1 er celiprolol.

Legemidler som transporteres via den renale transportøren OAT3

In vitro-data viser at letermovir er en hemmer av OAT3. Derfor kan letermovir muligens være en hemmer av OAT3 *in vivo*. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som transporteres via OAT3 kan øke.

-Eksempler på legemidler som transporteres via OAT3 er ciprofloksacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

Generell informasjon

Hvis dosejustering av samtidig administrerte legemidler blir gjort på grunn av behandling med PREVYMIS, bør dosene justeres på nytt etter at behandling med PREVYMIS er fullført. En dosejustering kan også være nødvendig når administreringsvei eller immunsuppressivt legemiddel endres.

Tabell 1 viser en liste med etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner. Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med PREVYMIS eller er forventede legemiddelinteraksjoner som kan oppstå med PREVYMIS (se pkt. 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

Tabell 1: Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler

Merk at tabellen ikke er uttømmende men viser eksempler på klinisk relevante interaksjoner. Se også generell tekst om legemiddelinteraksjoner over.

Om ikke annet er spesifisert, har interaksjonsstudiene blitt utført med letermovir gitt oralt, uten ciklosporin. Merk at interaksjonspotensial og kliniske konsekvenser kan være forskjellige avhengig av om letermovir har blitt gitt oralt eller intravenøst, og om ciklosporin har blitt brukt samtidig. Når administreringsveien endres, eller dersom immunsuppressivt middel endres, bør man igjen sjekke anbefalinger som gjelder samtidig administrering med andre legemidler.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antibiotika		
nafcillin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Nafcillin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og nafcillin er ikke anbefalt.
Fungicider		
flukonazol (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg enkeltdose)	↔flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interaksjon ikke studert ved steady state. Forventet: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Ingen dosejustering nødvendig
itrakonazol (200 mg en gang daglig oralt)/letermovir (480 - mg en gang daglig oralt)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Ingen dosejustering nødvendig.
posakonazol [‡] (300 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
vorikonazol [‡] (200 mg to ganger daglig)/ letermovir (480 mg daglig)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (induksjon av CYP2C9/19)	Hvis samtidig administrering er nødvendig, er TDM for vorikonazol anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunsuppressivt legemiddel.
Antimykobakterielle midler		
rifabutin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Rifabutin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifabutin er ikke anbefalt.
Rifampicin		
(600 mg oral enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	Flere doser med rifampicin senker plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifampicin er ikke anbefalt.
(600 mg intravenøs enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	
(600 mg én gang daglig oralt)/ letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Sum av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp og induksjon av P-gp/UGT)	
(600 mg én gang daglig oralt (24 timer etter rifampicin)) [§] / letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (induksjon av P-gp/UGT)	

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antipsykotika		
tioridazin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Tioridazin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og tioridazin er ikke anbefalt.
Endotelinantagonister		
Bosentan	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Bosentan kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og bosentan er ikke anbefalt.
Antivirale midler		
aciklovir [‡] (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Ingen dosejustering nødvendig.
valaciklovir	Interaksjon ikke studert Forventet: ↔valaciklovir	Ingen dosejustering nødvendig.
Plantebaserte midler		
johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Johannesurt kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og johannesurt er kontraindisert.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidens-intervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Hivmidler		
Efavirenz	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↑ eller ↓ efavirenz (hemming eller induksjon av CYP2B6)	Efavirenz kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og efavirenz er ikke anbefalt.
Etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Disse antivirale legemidlene kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og disse antivirale legemidlene er ikke anbefalt.
HMG-CoA-reduktasehemmere		
atorvastatin [‡] (20 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Dosen av atorvastatin bør ikke overskride 20 mg daglig når den gis samtidig med PREVYMIS [#] . Selv om det ikke er studert, forventes omfanget av økningen i plasmakonsentrasjonene til atorvastatin å være større enn for PREVYMIS alene når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin. Når PREVYMIS er administrert samtidig med ciklosporin, er atorvastatin kontraindisert.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjoner av disse statinene vesentlig. Samtidig bruk er ikke anbefalt med PREVYMIS alene. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er bruk av disse statinene kontraindisert.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktase- hemmere (hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonen av statiner. Når PREVYMIS administreres samtidig med disse statinene, kan det være nødvendig å redusere statindosen [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin er pravastatin ikke anbefalt, mens for fluvastatin kan det være nødvendig med en dosereduksjon [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye.
Immunsuppressiva		
ciklosporin (50 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (hemming av CYP3A)	Hvis PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, skal dosen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Hyppig måling av konsentrasjonene av ciklosporin i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og ciklosporin-dosen justeres tilsvarende [#] .
ciklosporin (200 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33;1,65) (hemming av OATP1B1/3)	
mykofenolatmofetil (1 g enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ mykofenolsyre AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (hemming av CYP3A) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Hyppig overvåkning av konsentrasjonene av sirolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres, og ved seponering av PREVYMIS, og sirolimusdosen justeres tilsvarende [#] . Hyppig overvåkning av sirolimus-konsentrasjoner er anbefalt ved oppstart eller seponering av ciklosporin når det administreres samtidig med PREVYMIS: Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for sirolimus for spesifikke doseringsanbefalinger vedrørende bruk av sirolimus sammen med ciklosporin. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er omfanget av økningen i konsentrasjonene av sirolimus høyere enn ved bruk av PREVYMIS alene.
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04;2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (hemming av CYP3A)	Hyppig måling av konsentrasjonene av takrolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres, og ved seponering av PREVYMIS, og takrolimusdosen justeres tilsvarende [#] .
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (80 mg to ganger daglig)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Orale prevensjonsmidler		
etinylostradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkeltdose/ letermovir (480 mg daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering nødvendig.
Andre systemisk virkende orale prevensjonssteroider	Risiko for ↓ prevensjonssteroider	Letermovir kan redusere plasmakonsentrasjoner av andre orale prevensjonssteroider og dermed påvirke effekten. For å sikre adekvat preventiv effekt med et oralt prevensjonsmiddel, bør legemidler som inneholder EE og LNG velges.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antidiabetika		
repaglinid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ eller ↓ repaglinid (induksjon av CYP2C8, hemming av CYP2C8 og OATP1B)	Letermovir kan øke eller minke plasmakonsentrasjonene av repaglinid. (Nettoeffekten er ikke kjent). Samtidig bruk er ikke anbefalt. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, forventes plasmakonsentrasjonene til repaglinid å øke på grunn av OATP1B-hemming av ciklosporin. Samtidig bruk er ikke anbefalt [#] .
glyburid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ glyburid (hemming av OATP1B1/3, hemming av CYP3A, induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av glyburid. Hyppig overvåkning av glukosekonsentrasjoner er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for glyburid for spesifikke doseringsanbefalinger.
Antiepileptiske legemidler (se også generell tekst)		
karbamazepin, fenobarbital	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Karbamazepin eller fenobarbital kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og karbamazepin eller fenobarbital er ikke anbefalt.
fenytoin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↓ fenytoin (induksjon av CYP2C9/19)	Fenytoin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonen av fenytoin. Samtidig administrering av PREVYMIS og fenytoin er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Orale antikoagulantia		
warfarin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ warfarin (induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av warfarin. Hyppig overvåkning av Internasjonalt Normalisert Ratio (INR) bør utføres når warfarin administreres samtidig med behandling med PREVYMIS [#] Overvåkning er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunsuppressivt middel.
dabigatran	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ dabigatran (hemming av P-gp i tarmen)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av dabigatran og kan nedsette effekten av dabigatran. Samtidig bruk av dabigatran bør unngås grunnet risiko for redusert effekt av dabigatran. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er dabigatran kontraindisert.
Sedativa		
midazolam (1 mg intravenøs enkeltdose/ letermovir (240 mg daglig oralt)) midazolam (2 mg enkeltdose oralt)/ letermovir (240 mg daglig oralt)	↑ midazolam intravenøst: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) oralt: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (hemming av CYP3A)	Nøyaktig klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering av PREVYMIS og midazolam. Dosejustering av midazolam bør overveies [#] . Økningen i plasmakonsentrasjoner for midazolam kan bli større når oral midazolam administreres med letermovir i klinisk dose enn med dosen som ble studert.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Opioidagonister		
Eksempler: alfentanil, fentanyl	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ opioider som metaboliseres via CYP3A (hemming av CYP3A)	Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til disse legemidlene er anbefalt ved samtidig administrering. Dosejustering av opioider som metaboliseres via CYP3A kan være nødvendig [#] (se pkt. 4.4). Overvåkning er også anbefalt ved endring av administreringsvei. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, kan omfanget av økningen av plasmakonsentrasjoner av opioider som metaboliseres via CYP3A bli større. Nøye klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres under samtidig administrering av PREVYMIS i kombinasjon med ciklosporin og alfentanil eller fentanyl. Se respektive preparatomtale (se pkt. 4.4).
Antiarytmiske legemidler		
amiodaron	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ amiodaron (primært hemming av CYP3A og hemming eller induksjon av CYP2C8)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av amiodaron. Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til amiodaron er anbefalt ved samtidig administrering. Overvåkning av konsentrasjoner av amiodaron bør utføres regelmessig når amiodaron blir administrert samtidig med PREVYMIS [#] .
kinidin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ kinidin (hemming av CYP3A)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av kinidin. Nøye klinisk overvåkning bør utføres under administrering av PREVYMIS med kinidin. Se respektive preparatomtale [#] .
Kardiovaskulære legemidler		
digoksin [‡] (0,5 mg enkeltdose) /letermovir (240 mg to ganger daglig)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (Induksjon av P-gp)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 %konfidens-intervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Protonpumpehemmere		
omeprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ omeprazol (induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig
pantoprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ pantoprazol (sannsynligvis på grunn av induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.
Midler mot søvnighet		
modafinil	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Modafinil kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og modafinil er ikke anbefalt.
<p>*Denne tabellen er ikke uttømmende. [†] ↓ = minskning, ↑ = økning ↔ = ingen klinisk relevant endring [‡] Enveis interaksjonsstudie som vurderer effekten av letermovir på det samtidig administrerte legemidlet. [§] Disse dataene er effekten av rifampicin på letermovir 24 timer etter siste dose rifampicin. [#]Se respektive preparatomtale.</p>		

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av letermovir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

PREVYMIS er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om letermovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av letermovir i melk (se pkt. 5.3)

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med PREVYMIS skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke påvist noen påvirkning av fertilitet hos hunnrotter. Irreversibel testikkeltoksisitet og svekket fertilitet ble observert hos hannrotter, men ikke hos mus eller aper av hannkjønn .

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PREVYMIS har sannsynligvis liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter under behandling med PREVYMIS, noe som kan påvirke pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen til PREVYMIS ble basert på tre kliniske fase 3-studier.

HSCT

I P001 fikk 565 HSCT-mottagere PREVYMIS eller placebo gjennom uke 14 etter transplantasjon, og ble fulgt opp med hensyn på bivirkninger gjennom uke 24 etter transplantasjon (se pkt. 5.1). De mest vanlig rapporterte bivirkningene som oppsto hos minst 1 % av pasientene i PREVYMIS-gruppen og med hyppighet større enn placebo var: kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av PREVYMIS var: kvalme (1,6 %), oppkast (0,8 %) og magesmerter (0,5 %).

I P040 fikk 218 HSCT-mottagere PREVYMIS eller placebo fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT og ble fulgt opp med hensyn til bivirkninger gjennom uke 48 etter HSCT (se pkt. 5.1). De rapporterte bivirkningene var i samsvar med sikkerhetsprofilen for PREVYMIS som karakterisert i studie P001.

Nyretransplantasjon

I P002 fikk 292 mottagere av nyretransplantat PREVYMIS gjennom uke 28 (~200 dager) etter transplantasjon (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert hos personer som brukte PREVYMIS i kliniske studier.

Bivirkningene er listet opp under etter organklassesystem og frekvens. Frekvensen er definert som

følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkninger identifisert med PREVYMIS

Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	Hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Mindre vanlige	nedsatt appetitt
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Mindre vanlige	smaksforstyrrelser, hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	Svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	kvalme, diaré, oppkast
Mindre vanlige	Magesmerter
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige	økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	Muskelkramper
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>	
Mindre vanlige	økt kreatinin i blod
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Mindre vanlige	fatigue, perifert ødem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdoser av PREVYMIS hos mennesker. I løpet av kliniske fase 1-studier, mottok 86 friske personer doser fra 720 mg/dag til 1440 mg/dag av PREVYMIS i opptil 14 dager. Bivirkningsprofilen var tilsvarende den for den kliniske dosen på 480 mg/dag. Det er ingen spesifikk antidot for overdose med PREVYMIS. Ved tilfelle av overdose, er det anbefalt at pasienten overvåkes for bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling initieres.

Det er ikke kjent om dialyse vil resultere i signifikant fjerning av PREVYMIS fra systemisk sirkulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale legemidler, ATC-kode: J05AX18

Virkningsmekanisme

Letermovir hemmer CMV DNA-terminase-komplekset som er nødvendig for spalting og pakking av viralt nyreplikert DNA. Letermovir påvirker dannelsen av riktig enhetslengde på genomer og interfererer med virion-modning.

Antiviral aktivitet

Median EC₅₀-verdi for letermovir mot en samling av kliniske CMV-isolater i en cellekulturmodell av infeksjonen var 2.1 nM (variasjon = 0,7 nM til 6,1 nM, n=74).

Viral resistens

I cellekultur

CMV-genene UL51, UL56 og UL89 koder for subenheter av CMV-DNA-terminase. CMV-mutanter med redusert følsomhet for letermovir har blitt bekreftet i cellekultur. EC₅₀-verdier for rekombinante CMV-mutasjoner uttrykker substitusjon som er påvist i pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) var 1,6 til <10 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Det er ikke sannsynlig at disse substitusjonene er klinisk relevante. EC₅₀-verdier for rekombinante CMV-mutasjoner som uttrykker pUL51-substitusjon A95V eller pUL56-substitusjonene N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T var 10 til 9300 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Noen av disse substitusjonene har blitt observert hos pasienter som har opplevd profylaksesvikt i kliniske studier (se under).

I kliniske studier

I en fase 2b-studie ble letermovirdoser på 60, 120 eller 240 mg daglig eller placebo i opptil 84 dager evaluert hos 131 HSCT-mottagere. DNA sekvensanalyse av et utvalgt område av UL56 (aminosyrer 231 til 369), ble utført på prøver av 12 letermovir-behandlede personer som opplevde profylaksesvikt der prøver var tilgjengelige for analyse. En pasient (som fikk 60 mg daglig) hadde en letermovir-resistent genotype-variant (GV) (V236M).

I en fase 3-studie (P001) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 40 letermovir-behandlede personer i FAS-populasjonen, som opplevde profylakse-svikt og der prøver var tilgjengelige for analyse. Hos to personer ble det påvist letermovir-resistent GV, begge med substitusjoner funnet i pUL56. En person hadde substitusjonen V236M og den andre personen hadde substitusjonen E237G. En annen person som hadde påvisbar CMV DNA ved baseline (og var derfor ikke inkludert i FAS populasjonen), fikk pUL56-substitusjoner, C235W og R369T, påvist etter seponering av letermovir.

I en fase 3-studie (P040) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL51, UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 32 personer (uavhengig av behandlingsgruppe) som opplevde profylaksesvikt eller som avsluttet behandlingen tidlig med CMV-viremi. Det var ingen letermovir-resistensassosierte substitusjoner påvist over den validerte analysegrensen på 5 %.

I en fase 3-studie (P002) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL51, UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 52 letermovir-behandlede personer som opplevde CMV-sykdom eller som avsluttet behandlingen tidlig med CMV-viremi. Det var ingen letermovir-resistensassosierte substitusjoner påvist over den validerte analysegrensen på 5 %.

Kryssresistens

Kryssresistens er ikke sannsynlig med legemidler med en annen virkningsmekanisme. Letermovir er fullt aktiv mot virale populasjoner med mutasjoner som medfører resistens mot CMV-DNA-polymerasehemmere (ganciklovir, cidofovir og foskarnet). Et panel med rekombinante CMV-stammer med substitusjoner som er motstandsdyktige mot letermovir, var fullt mottakelige for cidofovir,

foscarnet og ganciklovir, med unntak av en rekombinant stamme med substitusjonen pUL56 E237G som gir en 2,1 gangs reduksjon i ganciklovir følsomhet i forhold til villtype.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av letermovir på QTc-intervallet ved doser opp til 960 mg gitt intravenøst ble evaluert i en randomisert, enkeltdose-, placebo- og aktivt kontrollert (moksifloksacin 400 mg oralt) QT-studie med fullstendig overkryssing over 4 perioder hos 38 friske personer. Letermovir forlenger ikke QTc til klinisk relevant nivå etter en dose på 960 mg intravenøst med plasmakonsentrasjoner omtrent dobbelt så høye som for en dose på 480 mg intravenøst.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av allogene hematopoetiske stamcelletransplantasjoner

P001: Profylakse gjennom uke 14 (~100 dager) etter HSCT

For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-infeksjon eller -sykdom, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (P001) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogene HCST. Personene ble randomisert (2:1) til å motta enten letermovir 480 mg daglig, justert til 240 mg når administrert samtidig med ciklosporin, eller placebo. Randomisering ble stratifisert etter utprøversted og risiko (høy vs. lav) for CMV-reakivering på tidspunktet for studiestart. Letermovir ble initiert etter HSCT (Dag 0-28 etter HSCT) og fortsatte gjennom uke 14 etter HSCT. Letermovir ble administrert enten oralt eller intravenøst. Dosen av letermovir var den samme uavhengig av administrasjonsmåte. Personene ble overvåket gjennom uke 24 etter HSCT for det primære effektendepunktet med fortsatt oppfølging gjennom uke 48 etter HSCT.

Personene ble monitorert for CMV-DNA ukentlig inntil uke 14 etter HSCT og deretter annenhver uke inntil uke 24 etter HSCT, med initiering av standard antiviral behandling mot CMV hvis CMV-DNAemien ble vurdert som klinisk signifikant. Personene ble fulgt opp kontinuerlig gjennom uke 48 etter HSCT.

Blant de 565 behandlede personene, mottok 373 personer letermovir (inkludert 99 personer som mottok minst en intravenøs dose) og 192 personer mottok placebo (inkludert 48 personer som fikk minst en intravenøs dose). Median tid for oppstart med letermovir var 9 dager etter transplantasjon. Trettisju prosent (37 %) av personene hadde engraftment ved baseline. Median alder var 54 år (område: 18-78 år); 56 (15 %) av personene var 65 år eller eldre; 58 % var menn, 82 % var hvite, 10 % var asiatiske, 2 % var svarte eller afrikanske og 7 % var spanske eller latinamerikanske. Ved baseline mottok 50 % av personene et myeloablativt regime, 52 % mottok ciklosporin og 42 % mottok takrolimus. De vanligste primærårsakene til transplantasjon var akutt myelogen leukemi (38 %), myeloblastisk syndrom (15 %) og lymfom (13 %). Tolv prosent (12 %) av personene var CMV-DNA-positive ved baseline.

Ved baseline hadde 31 % av personene høy risiko for reaktivering definert ved en eller flere av følgende kriterier: Humant leukocytantigen (HLA)-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av *ex vivo* T-celle-reduerte transplantater; grad 2 eller høyere «Graft-Versus-Host-Disease» (GVHD) som krever systemiske kortikosteroider.

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for klinisk signifikant CMV-infeksjon i P001 ble definert som forekomsten av CMV-DNAemi som krevde forebyggende behandling mot CMV («anti-CMV antiviral terapi») [PET]) eller forekomst av CMV-sykdom i målorganet. «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming ble benyttet, der personer som sluttet i studien før uke 24 etter HSCT eller hadde manglende effekt ved uke 24 etter HSCT ble regnet som «failures».

Letermovir viste overlegen effekt sammenlignet med placebo i analysen av det primære endepunktet, som vist i tabell 3. Den anslåtte forskjellen i behandling på -23,5 % var statistisk signifikant (ensidig p-verdi < 0,0001).

Tabell 3: P001: Effektergebnater hos HSCT-mottagere (NC=F-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primært effektendepunkt (Andel personer som ikke responderte på profylakse innen uke 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Årsaker til «Failures»†		
Klinisk signifikant CMV-infeksjon	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNAemi som krever anti-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-sykdom i målorganet	5 (1,5)	3 (1,8)
Avsluttet studien	56 (17,2)	27 (15,9)
Manglende utfall	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-justert behandlingsforskjell (Letermovir-Placebo)§		
Forskjell (95 % KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-verdi	< 0,0001	

† En kategori av «failure» utelukker andre, og disse er basert på hierarkiet av kategorier i den rekkefølgen de er listet opp i.

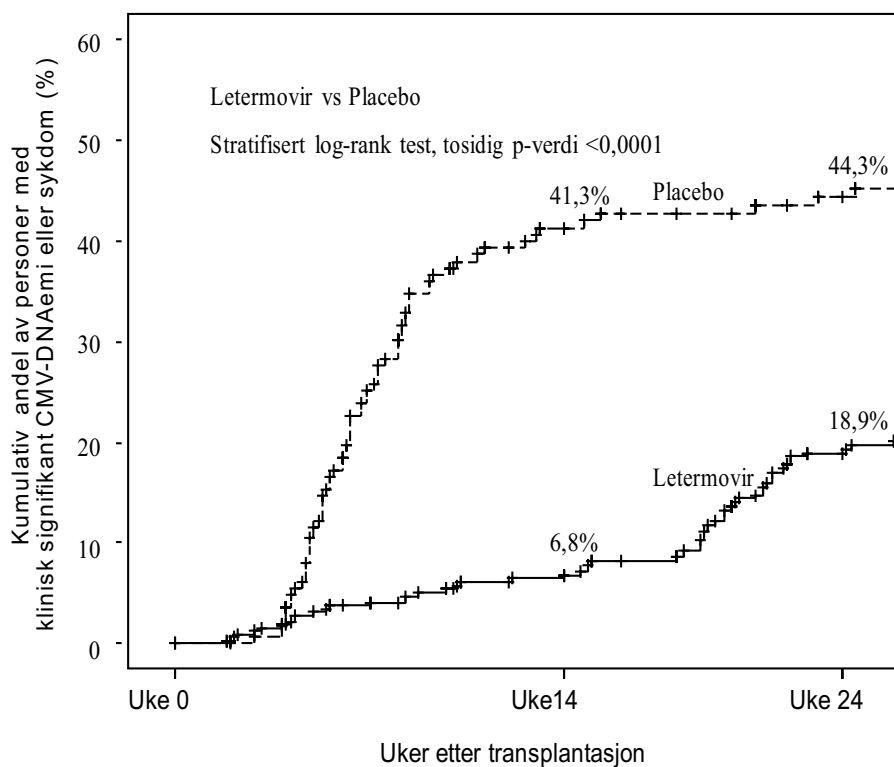
§ 95 % KI og p-verdi for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (høy eller lav risiko). En 1-sidig p-verdi $\leq 0,0249$ ble brukt for å fastslå statistisk signifikans.

Merk: FAS=Fullt analysesett; FAS inkluderer randomiserte personer som mottok minst en dose studiemedisin, og ekskluderer personer med påvisbar CMV DNA ved baseline. Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming. Med NC=F-tilnærming, ble feil definert som personer med klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig eller hadde et manglende resultat ved besøk gjennom uke 24 etter transplantasjon N=antall personer i hver behandlingsgruppe.
n (%)=antall (prosent) personer i hver undergruppe.

Merk: Andelen av pasienter med påvisbart viralt CMV-DNA på dag 1 som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon i letermovirgruppen var 64,6 % (32/38) sammenlignet med 90,9 % (20/22) i placebogruppen gjennom uke 24 etter HSCT. Den antatte forskjellen (95 % KI for forskjellen) var -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), med en nominal ensidig p-verdi < 0,0048.

Faktorer assosiert med CMV-DNAemi etter uke 14 etter HSCT blant letermovir-behandlede personer inkluderte høy risiko for CMV-reakivering ved baseline, GVHD, samt bruk av kortikosteroider og CMV-negativ serostatus hos donor.

Figur 1: P001: Kaplan-Meier-plot av tid til start av anti-CMV PET eller inntreden av CMV-sykdom i målorganet gjennom uke 24 etter transplantasjon hos mottagere av HSCT (FAS-populasjon)

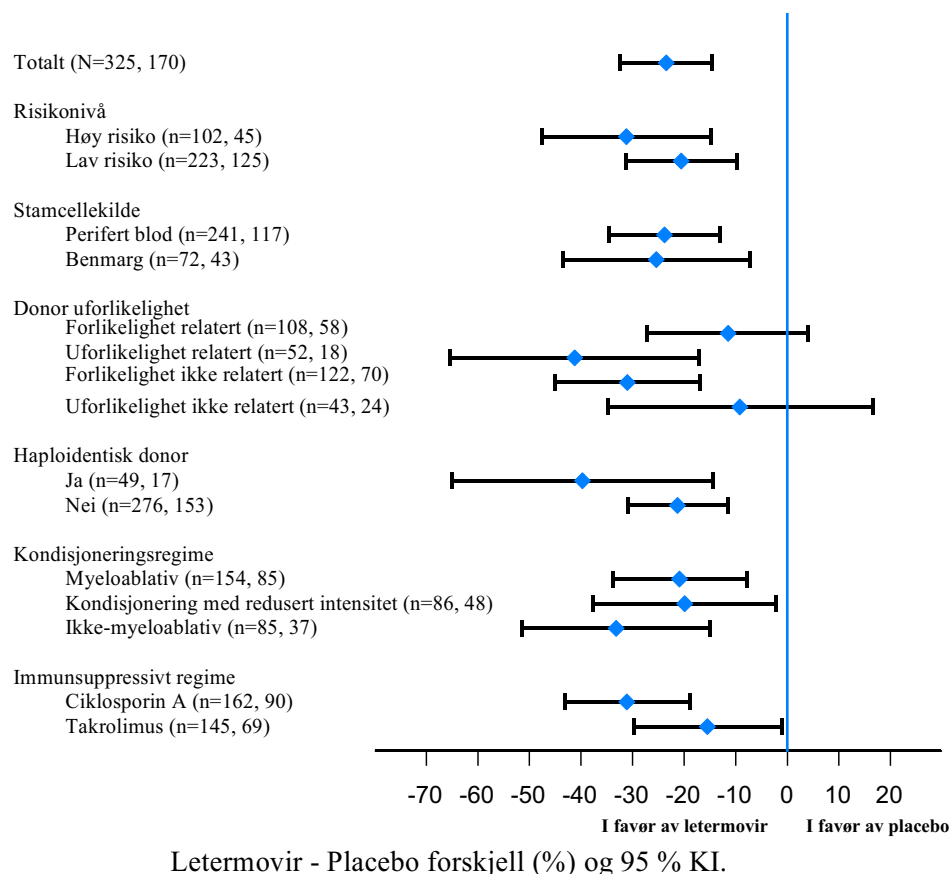


Antall pasienter med risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Det var ingen forskjeller i forekomsten av eller tid til engraftment mellom PREVYMIS og placebogruppene.

Effekt var konsekvent i favør av letermovir på tvers av undergrupper, inkludert lav og høy risiko for CMV-reakivering, kondisjonierungsregimer og samtidige immunsuppressive regimer (se figur 2).

Figur 2: P001: Forest-plot av andelen personer som startet anti-CMV PET eller med CMV-sykdom gjennom uke 24 etter HSCT i utvalgte undergrupper (NC=F-tilnærming, FAS-populasjon)



NC=F, «Non-Completer=Failure». Med NC=F-tilnærming, ble personer som sluttet i studien før uke 24 etter transplantasjon eller hadde manglende resultat ved uke 24 etter transplantasjon regnet som «failures».

P040: Profylakse fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT

Effekten av å forlenge letermovirprofylakse fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT hos pasienter med risiko for sen CMV-infeksjon og sykdom ble vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (P040) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogene HSCT. Kvalifiserte personer som fullførte letermovirprofylakse gjennom ~100 dager etter HSCT ble randomisert (2:1) til å motta letermovir eller placebo fra uke 14 gjennom uke 28 etter HSCT. Personene ble overvåket gjennom uke 28 etter HSCT for det primære effektendepunktet med fortsatt oppfølging etter fullført behandling gjennom uke 48 etter HSCT.

Blant de 218 behandlede personene fikk 144 personer letermovir og 74 fikk placebo. Median alder var 55 år (område: 20 til 74 år), 62% var menn, 79 % var hvite, 11 % var asiatiske, 2 % var svarte og 10 % var spanske eller latinamerikanske. De vanligste årsakene til transplantasjon var akutt myelogen leukemi (42 %), akutt lymfatisk leukemi (15 %) og akutt myelodysplastisk syndrom (11 %).

Ved studiestart hadde alle personer risikofaktorer for sen CMV-infeksjon og sykdom, hvor 64 % hadde to eller flere risikofaktorer. Risikofaktorene inkluderte, HLA-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR; haploidentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av *ex vivo* T-celle-reduerte transplantater; mottak av anti-tymocytglobulin; mottak av alemtuzumab; bruk av systemisk prednison (eller tilsvarende) ved doser på ≥ 1 mg/kg kroppsvekt per dag.

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for P040 var insidensen av klinisk signifikant CMV-infeksjon gjennom uke 28 etter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infeksjon ble definert som forekomst av enten CMV-sykdom i målorganet eller start av anti-CMV PET basert på dokumentert CMV-viremi og personens kliniske tilstand. Tilnærmingen «Observed Failure» (OF) ble brukt der personer som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig med viremi ble regnet som «failures».

Letermovir demonstrerte overlegen effekt sammenlignet med placebo i analysen av det primære endepunktet, som vist i tabell 4. Den anslåtte forskjellen i behandling på -16,1 % var statistisk signifikant (ensidig p-verdi=0,0005). Effekt var konsekvent i favør av letermovir på tvers av undergrupper basert på personkarakteristika (alder, kjønn, etnisitet) og risikofaktorer for sen CMV-infeksjon og sykdom.

Tabell 4: P040 Effekresultater hos HSCT-mottagere med risiko for sen CMV-infeksjon og sykdom (OF-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (~200 dager letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dager letermovir) (N=74) n (%)
«Failures»*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisk signifikant CMV-infeksjon gjennom uke 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Start av PET basert på dokumentert CMV-viremi	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-sykdom i målorganet	1 (0,7)	2 (2,7)
Avsluttet studien med CMV-viremi før uke 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Stratum-justert behandlingsforskjell (letermovir (~200 dager letermovir)-Placebo (~100 dager letermovir))[‡]		
Forskjell (95 % KI)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-verdi	0,0005	
<p>* En kategori av «failure» utelukker ikke andre, og disse er basert på hierarkiet av kategorier i den rekkefølgen de er listet opp i.</p> <p>[†] Klinisk signifikant CMV-infeksjon ble definert som CMV-sykdom i målorganet (påvist eller sannsynlig) eller start av PET basert på dokumentert CMV-viremi og personens kliniske tilstand.</p> <p>[‡] 95 % KI og p-verdi for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (haploidentisk donor ja eller nei). En 1-sidig p-verdi ≤ 0,0249 ble brukt for å fastslå statistisk signifikans.</p> <p>Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Observed Failure» (OF)-tilnærming. Med OF-tilnærmingen ble «failure» definert som alle personer som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig med CMV-viremi fra uke 14 (~100 dager) gjennom uke 28 (~200 dager) etter HSCT.</p> <p>N=Antall personer i hver behandlingsgruppe.</p> <p>n (%)=Antall (prosent) personer i hver sub-kategori.</p>		

P002: Voksne seronegative mottagere av nyretransplantat fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-]
 For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-sykdom hos nyretransplanterte, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert ikke-underlegenhets fase 3-studie (P002) hos voksne nyretransplanterte med høy risiko [D+/R-]. Personene ble randomisert (1:1) for å motta enten letermovir eller valganciklovir. Letermovir ble gitt samtidig med aciklovir. Valganciklovir ble gitt samtidig med et placebo til aciklovir. Randomisering ble stratifisert etter bruk eller ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon. Letermovir eller valganciklovir ble initiert mellom dag 0 og dag 7 etter nyretransplantasjon og fortsatt gjennom uke 28 (~200 dager) etter transplantasjon. Personene ble overvåket gjennom uke 52 etter transplantasjon.

Blant de 589 behandlede personene fikk 292 letermovir og 297 fikk valganciklovir. Median alder var 51 år (område: 18 til 82 år), 72 % var menn, 84 % var hvite, 2 % var asiatiske, 9 % var svarte, 17 % var spanske eller latinamerikanske og 60 % fikk en nyre fra en avdød donor. De vanligste årsakene til transplantasjon var medfødt cystisk nyresykdom (17 %), hypertensjon (16 %) og diabetes/diabetisk nefropati (14 %).

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for P002 var insidensen av CMV-sykdom (CMV-sykdom i målorganet eller CMV-syndrom bekreftet av en uavhengig bedømmelseskomité) gjennom uke 52 etter transplantasjon. OF-tilnærmingen ble brukt der personer som sluttet i studien for tidlig av hvilken som helst grunn eller mangel på data på tidspunktet ikke ble ansett som «failures».

Letermovir demonstrerte ikke-underlegenhet til valganciklovir i analysen av det primære endepunktet som vist i tabell 5.

Tabell 5: P002 Effekteresultater hos nyretransplanterte (OF-tilnærming, FAS-populasjon)

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciklovir (N=297) n (%)
CMV-sykdom* gjennom uke 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-justert behandlingsforskjell (letermovir-valganciklovir)[†] Forskjell (95 % KI)	-1,4 (-6,5, 3,8) [‡]	

* CMV-syndrom bekreftet av en uavhengig bedømmelseskomité.

[†] 95 % KI for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (bruk/ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon).

[‡] Basert på en ikke-underlegenhetsmargin på 10 % er letermovir ikke-underlegen til valganciklovir. Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Observed Failure» (OF)-tilnærming. Med OF-tilnærming ble personer som sluttet i studien for tidlig av hvilken som helst grunn ikke ansett som «failures».

Merk: Personer randomisert til letermovirgruppen fikk aciklovir som herpes simplex virus (HSV) og varicella zoster virus (VZV) profylakse. Personer randomisert til valganciklovirgruppen fikk et placebo til aciklovir.

N=antall personer i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antall (prosent) personer i hver sub-kategori.

Effekt var sammenlignbar på tvers av undergrupper, inkludert kjønn, alder, etnisitet, region og bruk/ikke-bruk av sterkt cytolytisk, anti-lymfocyt immunterapi under induksjon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PREVYMIS i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved profylakse av cytomegalovirusinfeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til letermovir har blitt karakterisert etter oral og intravenøs administrering hos friske personer. Eksponeringen av letermovir økte mer enn doseproporsjonalt med både oral og intravenøs administrering. Mekanismen er sannsynligvis metning/autohemming av OATP1B1/3. Farmakokinetikken til letermovir har også blitt karakterisert etter oral og intravenøs administrering hos HSCT-mottagere (tabell 6) og etter oral administrering hos nyretransplanterte (tabell 7).

Friske personer

Geometrisk gjennomsnittlig AUC og C_{max} -verdier ved steady state var henholdsvis 71 500 ng•hr/ml og 13 000 ng/ml med letermovir 480 mg en gang daglig gitt oralt.

Letermovir nådde steady state på 9-10 dager med en akkumuleringsrate på 1,2 for AUC og 1,0 for C_{max} .

HSCT-mottagere

AUC for letermovir ble anslått ved å bruke farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av P001 fase 3-data (se tabell 6). Forskjeller i eksponering på tvers av behandlingsregimer er ikke klinisk relevante. Effekten var stabil på tvers av områdene for eksponering observert i P001.

Tabell 6: AUC-verdier (ng•hr/ml) for letermovir hos HSCT- mottagere.

Behandlingsregime	Median (90 % prediksjonsintervall)*
480 mg oralt, ingen ciklosporin	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenøst, ingen ciklosporin	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg oralt, med ciklosporin	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenøst, med ciklosporin	70 300 (46 200; 106 000)
* Post-hoc-prediksjoner for populasjonen fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen ved bruk av fase 3-data	

Nyretransplanterte

AUC for letermovir ble anslått ved å bruke farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av P002 fase 3-data (tabell 7). Effekten var stabil på tvers av områdene for eksponering observert i P002.

Tabell 7: AUC-verdier (ng•hr/ml) for letermovir hos nyretransplanterte

Behandlingsregime	Median (90 % prediksjonsintervall)*
480 mg oralt, ingen ciklosporin	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg oralt, med ciklosporin	57 700 (26 900, 135 000)

* Medianer og 90 % prediksjonsintervaller er basert på simuleringer ved bruk av fase 3-populasjonsfarmakokinetikk-modellen med interindividuell variabilitet.
Merk: Farmakokinetikken av letermovir ble ikke studert hos nyretransplanterte etter intravenøs administrasjon, anslått AUC ved intravenøs administrering er imidlertid lik predikert AUC etter intravenøs administrering hos HSCT-mottagere (tabell 6).

Absorpsjon

Letermovir ble hurtig absorbert med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 1,5 til 3,0 timer og sank på en bifasisk måte. Hos HSCT-mottagere ble biotilgjengeligheten av letermovir anslått til å være omtrent 35 % med 480 mg en gang daglig gitt oralt uten ciklosporin. Den interindividuelle variasjonen for biotilgjengelighet ble anslått til å være omtrent 37 %. Hos nyretransplanterte ble biotilgjengeligheten av letermovir anslått til å være omtrent 60 % med 480 mg en gang daglig gitt oralt uten ciklosporin.

Effekt av ciklosporin

Hos HCST-mottagere økte samtidig administrering av ciklosporin plasmakonsentrasjonen av letermovir grunnet hemming av OATP1B. Biotilgjengeligheten av letermovir ble anslått til omtrent 85 % med 240 mg letermovir en gang daglig gitt oralt, når administrert sammen med ciklosporin hos pasienter.

Hvis letermovir blir administrert samtidig med ciklosporin, er den anbefalte dosen av letermovir 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2)

Effekt av mat

Hos friske personer, hadde oral administrering av en enkeltdose letermovir på 480 mg med et måltid med standard høyt fett- og kaloriinnhold ingen effekt på den totale eksponeringen (AUC) og resulterte i omtrent 30 % økning av toppnivåer (C_{max}) av letermovir. Letermovir kan administreres oralt med eller uten mat slik det har blitt gjort i kliniske studier (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state anslått til 45,5 l, etter intravenøs administrering hos HSCT-mottagere.

Letermovir er i høy grad bundet (98,2 %) til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjonsområdet (3 til 100 mg/l) som ble evaluert, *in vitro*. Noe metning ble observert ved lavere konsentrasjoner. Blod til plasma fordeling av letermovir er 0,56 og uavhengig av konsentrasjonsområdet (0,1 til 10 mg/l) evaluert *in vitro*.

I prekliniske distribusjonsstudier blir letermovir distribuert i organer og vev med høyeste konsentrasjoner observert i gastrointestinaltraktus, galleveier og lever, og lave konsentrasjoner i hjernen.

Biotransformasjon

Majoriteten av letermovir-relaterte komponenter i plasma er uendret primærsubstans (96,6 %). Ingen betydelige metabolitter er observert i plasma. Letermovir blir delvis eliminert ved glukuronidering via UGT1A1/1A3.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for letermovir er omtrent 12 timer med 480 mg letermovir gitt intravenøst, hos friske personer. De hovedsakelige elimineringsveiene til letermovir er utskillelse i gallen i tillegg til direkte glukuronidering. Prosessen involverer de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 og 3, fulgt av UGT1A1/3-katalysert glukuronidering.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er tilsynelatende clearance (CL) for letermovir ved steady state anslått til å være 4,84 l/time etter intravenøs administrering på 480 mg hos HSCT-mottagere. Den interindividuelle variasjonen for CL er anslått til å være 24,6 %.

Utskillelse

Etter oral administrering av radiomerket letermovir, ble 93,3 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces. Majoriteten av letermovir ble skilt ut via gallen som uforandret primærsubstans med en liten del (6 % av dosen) som en acylglukuronid-metabolitt i feces. Acylglukuronidet er ustabil i feces. Utskillelse i urin var ubetydelig (< 2 % av dosen).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 81 % og 4 ganger høyere hos personer med moderat (Child-Pugh klasse B[CP-B], score 7-9) og alvorlig (Child-Pugh klasse C [CP-C], score 10-15) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon er ikke klinisk relevante.

Markante økninger i eksponeringen av ubundet letermovir er forventet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Klinisk studie i en populasjon med nedsatt nyrefunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 115 og 81 % høyere hos personer med moderat (eGFR på 31,0 til 56,8 ml/min/1,73 m²) og alvorlig (eGFR på 11,9 til 28,1 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering grunnet moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon anses ikke som klinisk relevante. Personer med ESRD har ikke blitt studert.

Etter nyrettransplantasjon (P002)

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var AUC for letermovir omtrent 12 %, 27 % og 35 % høyere hos personer med henholdsvis mild (kreatininclearance større enn eller lik 60 til mindre enn 90 ml/min), moderat (kreatininclearance større enn eller lik 30 til mindre enn 60 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance større enn eller lik 15 til mindre enn 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med kreatininclearance større enn eller lik 90 ml/min. Disse endringene anses ikke å være klinisk relevante.

Vekt

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos friske personer er AUC for letermovir estimert til å være 18,7 % lavere hos personer som veier 80-100 kg sammenlignet med personer som veier 67 kg. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos nyretransplanterte (P002) er AUC for letermovir estimert til å være 26 % lavere hos personer som veier mer enn 80 kg sammenlignet med personer som veier 80 kg eller mindre. Disse forskjellene er ikke klinisk relevante.

Etnisitet

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos friske personer er AUC for letermovir estimert til å være 33,2 % høyere hos asiater sammenlignet med hvite. Denne endringen er ikke klinisk relevant.

Kjønn

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen endring i farmakokinetikken til letermovir hos kvinner sammenlignet med menn.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen effekt av alder på farmakokinetikken til letermovir. Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Irreversibel testikkeltoksisitet ble observert kun hos rotter ved systemiske eksponeringer (AUC) ≥ 3 ganger eksponeringene hos mennesker ved anbefalt human dose (AHD). Denne toksisiteten ble karakterisert ved degenerering av sædkanalene, og oligospermi og cellerester i bitestiklene, med redusert testikkel- og bitestikkelvekt. Det var ingen testikkeltoksisitet hos rotter ved eksponeringer (AUC) som var like eksponeringene hos mennesker ved AHD. Testikkeltoksisitet ble ikke observert hos mus og aper ved de høyeste dosene som ble testet, henholdsvis 4 ganger og 2 ganger så høy eksponering som hos mennesker ved AHD. Relevansen for mennesker er ukjent.

Det er kjent at hydroksypropylbetadeks kan forårsake vakuoledannelse i nyrene hos rotter når det administreres intravenøst i doser større enn 50 mg/kg/dag. Vakuoledannelse ble registrert i nyrene hos rotter som fikk administrert letermovir intravenøst formulert med 1 500 mg/kg/dag av syklodekstrin-hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks.

Karsinogenese

En 6 måneders oral karsinogenitetsstudie i RasH2 transgene (Tg.RasH2) mus viste ingen tegn på human-relevant tumorfremkallende effekt opp til de høyeste dosene som ble testet, 150 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag hos henholdsvis hanner og hunner.

Mutagenese

Letermovir var ikke gentoksisk i en rekke *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert mikrobiologisk mutagenese-analyse, kromosomavvik i ovarieceller hos kinesisk hamster, og i en mikrokjernestudie *in vivo* hos mus.

Reproduksjon

Fertilitet

I studier på fertilitet og tidlig embryo-utvikling hos rotter, var det ingen effekt av letermovir på fertilitet hos hunner. Hos hannrotter ble redusert spermiekonsentrasjon, redusert spermiebevegelse og nedsatt fertilitet observert ved systemisk påvirkning ≥ 3 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD (se Generell toksisitet).

Hos aper som fikk administrert letermovir, ble det ikke påvist testikkeltoksisitet basert på histopatologisk evaluering, mål av testikkelstørrelse, blodhormonanalyse (folikkelstimulerende hormon, inhibin B og testosteron), og evaluering av sæd (sædtelling, motilitet og morfologi) ved systemisk påvirkning omtrent 2 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD.

Utvikling

Hos rotter ble maternell toksisitet (inkludert nedsatt kroppsvekt) observert ved 250 mg/kg/dag (omtrent 11 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert nedsatt fødselsvekt med forsinket forbening, lett ødematøse fostre og økt forekomst av forkortet navlestreng og varianter og deformering av virvler, ribben og bekken. Ingen maternell eller utviklingsmessig påvirkning ble observert ved en dose på 50 mg/kg/dag (omtrent 2,5 ganger AUC ved AHD).

Hos kaniner ble maternell toksisitet (inkludert mortalitet og aborter) observert ved 225 mg/kg/dag (omtrent 2 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert økt forekomst av deformeringer og variasjoner i virvler og ribben.

I pre-og postnatale utviklingsstudier ble letermovir administrert oralt til drektige rotter. Det ble ikke observert utviklingsmessig toksisitet opp til høyest testede eksponering (2 ganger AUC ved AHD).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin)

Natriumklorid

Natriumhydroksid (E 524)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Uforlikelighet med legemidler

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fysikalsk uforlikelig med amiodaronhydroklorid, amfotericin B (liposomalt), aztreonam, cefepimhydroklorid, ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazemhydroklorid, filgrastim, gentamicinsulfat, levofloksasin, linezolid, lorazepam, midazolamhydroklorid, mykofenolatmofetilhydroklorid, ondansetron og palonosetron.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Uforlikelige infusjonsposer og infusjonssett-materialer

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er uforlikelig med administreringssett til intravenøs infusjon med slanger som inneholder dietylheksylftalat (DEHP) mykgjørere og polyuretan.

Dette legemidlet må ikke brukes med andre infusjonsposer og infusjonssett-materialer enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

Etter åpning: Brukes umiddelbart

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har blitt vist å være 48 timer ved 25 °C og 48 timer ved 2 °C til 8 °C.

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for lagringstid og -forhold før bruk, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (30 ml) av type I klart glass med en 20 mm fluorbelagt klorbutylpropp, med flip-off-hette av aluminium, som inneholder 12 ml (medium grønn hette) eller 24 ml (mørk blå hette) oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene med PREVYMIS er kun til engangsbruk.

Tilberedning

Instruksjoner for tilberedning og administrering er de samme uavhengig av dose.

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må fortynnes før intravenøs bruk.

Inspiser innholdet i hetteglasset for misfarging og partikler før fortynning. PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning og kan inneholde noen få produktrelaterede, små gjennomsiktige eller hvite partikler. Bruk ikke hetteglasset hvis oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder annet enn noen få, små gjennomsiktige eller hvite partikler.

Bruk ikke PREVIMYS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med infusjonsposer eller infusjonssett der materialene inneholder polyuretan eller mykgjøreren dietylheksylftalat (DEHP). Materialer som er ftalatfrie er også DEHP-frie.

Ikke rist hetteglasset med PREVYMIS.

Tilsett innholdet i ett enkeltdose hetteglass (enten 12 ml (240 mg dose) eller 24 ml (480 mg dose)) med PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, til en 250 ml forhåndsfylt infusjonspose som inneholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injeksjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose og bland den fortynnede oppløsningen ved forsiktig vending. Ikke rist.

Når den er fortynnet er oppløsningen med PREVYMIS klar, og kan variere fra fargeløs til gul. Variasjoner innenfor farge i dette området påvirker ikke kvaliteten på legemidlet. Den fortynnede oppløsningen bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Destruer dersom den fortynnede oppløsning er blakket, misfarget eller inneholder annet enn noen få, små gjennomsiktige eller hvite partikler. Hvis et hetteglass er tilført en 250 ml infusjonspose med fortynningsvæske, vil sluttkonsentrasjonen av letermovir være 0,9 ml (for 240 mg dose) og 1,8 mg/ml (for 480 mg/dose).

Administrering

Se pkt. 4.2.

PREVYMIS fortynnet oppløsning skal administreres med et steril 0,2 mikron eller 0,22 mikron polyetersulfon (PES) «in-line» filter.

Forlikelige intravenøse oppløsninger og andre legemidler

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er forlikelig med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid- og 50 mg/ml (5 %) glukose-oppløsninger.

PREVYMIS skal ikke administreres i samme infusjonsslange (eller kanyle) som andre legemidler og fortynningskombinasjoner med unntak av de som er listet opp under.

Liste over forlikelige legemidler når PREVYMIS og andre legemidler* tilberedes i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| • Ampicillinnatrium | • Flukonazol |
| • Ampicillinnatrium/sulbaktamnatrium | • Humant insulin |
| • Anti-tymocytglobulin | • Magnesiumsulfat |
| • Kaspofungin | • Metotreksat |
| • Daptomycin | • Mikafungin |
| • Fentanylisitat | |

*Se preparatomtalen for å bekrefte forlikelighet ved samtidig administrering.

Liste over forlikelige legemidler når PREVYMIS og andre legemidler* tilberedes i 50 mg/ml (5 %) glukose

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| • Amfotericin B (lipidkompleks)† | • Hydrokortisonnatriumsuksinat |
| • Anidulafungin | • Morfinsulfat |
| • Ceftazolinnatrium | • Noradrenalinbitartrat |
| • Ceftarolin | • Pantoprazolnatrium |
| • Ceftriaksonnatrium | • Kaliumklorid |
| • Doripenem | • Kaliumfosfat |
| • Famotidin | • Takrolimus |
| • Folsyre | • Telavancin |
| • Ganciklovirnatrium | • Tigecyklin |

*Se preparatomtalen for å bekrefte forlikelighet ved samtidig administrering.

†Amfotericin B (lipidkompleks) er forlikelig med PREVYMIS. Derimot er Amfotericin B (liposomal) uforlikelig (se pkt. 6.2).

Forlikelige infusjonsposer og infusjonssett-materialer

PREVYMIS er forlikelig med følgende infusjonsposer og infusjonssett-materialer. Enhver infusjonspose eller infusjonssett-materiale som ikke er listet opp under skal ikke brukes.

Infusjonspose-materialer

Polyvinylklorid (PVC), etylenvinylacetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyetylen)

Infusjonssett-materialer

PVC, polyetylen (PE), polybutadien (PBD), silikongummi (SR), styren-butadien-kopolymer (SBC), styren-butadien-styren-kopolymer (SBS), polystyren (PS)

Plastmykgjørere

Tris-(2-etylheksyl)-trimellitat (TOTM), butylbenzylftalat (BBP)

Katetere

Radiopak polyuretan

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 24. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### • Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å optimalisere sikringsnivået for sterilitet («sterility assurance level» [SAL]) i produksjonsprosessen, skal innehaver av markedsføringstillatelsen implementere tiltakene som er utformet i Post Approval Change Management Protocol	31. mars 2025

(PACMP) vedtatt av CHMP angående utvikling, validering og introduksjon av sluttsterilisering.

(PACMP
Step 3)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for 240 mg filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tabletter
letermovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg letermovir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Tablettene skal svelges hele med litt vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1245/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PREVYMIS 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister for 240 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg tabletter
letermovir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for 480 mg filmdrasjerte tablett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett
letermovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 480 mg letermovir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28x1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Tablettene skal svelges hele med litt vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1245/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PREVYMIS 480 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister for 480 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 480 mg tabletter
letermovir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
letermovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 12 ml inneholder 240 mg letermovir.
Hver ml inneholder 20 mg letermovir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium og syklodekstrin.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortyning. **Skal gis som infusjon gjennom et «in-line» filter.**
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1245/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett for hetteglass 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PREVYMIS 240 mg sterilt konsentrat
letermovir
i.v. Skal gis som en infusjon gjennom et «in-line» filter.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MSD

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong for 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
letermovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 24 ml inneholder 480 mg letermovir.
Hver ml inneholder 20 mg letermovir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium og syklodekstrin.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortyning. **Skal gis som en infusjon gjennom et «in-line» filter.**
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1245/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Etikett for hetteglass 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PREVYMIS 480 mg sterilt konsentrat
letermovir
i.v. Skal gis som en infusjon gjennom et «in-line» filter.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MSD

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tabletter

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tabletter

letermovir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PREVYMIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREVYMIS
3. Hvordan du bruker PREVYMIS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREVYMIS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREVYMIS er og hva det brukes mot

PREVYMIS er et virusdrepende reseptpliktig legemiddel som inneholder virkestoffet letermovir.

PREVYMIS er et legemiddel til voksne som nylig har gjennomgått en stamcelle- (benmargs) transplantasjon eller en nyretransplantasjon. Legemidlet hjelper til med å hindre at du blir syk av cytomegalovirus (CMV).

CMV er et virus. De fleste blir ikke syk av CMV. Men dersom ditt immunforsvar er svekket etter at du har gjennomgått en stamcelletransplantasjon eller en nyretransplantasjon, kan du ha en høy risiko for å bli syk av CMV.

2. Hva du må vite før du bruker PREVYMIS

Bruk ikke PREVYMIS:

- dersom du er allergisk overfor letermovir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - pimozid – brukes ved Tourettes syndrom
 - ergotalkaloider (f.eks. ergotamin eller dihydroergotamin) – brukes mot migrenehodepine
- dersom du tar det følgende naturmidlet:
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Bruk ikke PREVYMIS dersom noe av det ovenfor gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du tar PREVYMIS.

Hvis du bruker PREVYMIS sammen med ciklosporin, ikke bruk følgende legemidler:

- dabigatran – brukes mot blodpropp
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – mot høyt kolesterol

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis du også bruker et legemiddel mot høyt kolesterol (se liste over legemidler i avsnittet «Andre legemidler og PREVYMIS» under), må du umiddelbart fortelle det til legen din dersom du opplever

uforklarlige muskelsmerter, spesielt hvis du føler deg uvel og har feber. Legemidlet ditt eller dosen må kanskje endres. Se pakningsvedlegget for det andre legemidlet ditt for ytterligere informasjon.

Ekstra blodprøver kan være nødvendig for å overvåke følgende legemidler:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

Barn og ungdom

PREVYMIS er ikke egnet til bruk hos barn og ungdom under 18 år. Dette skyldes at PREVYMIS ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og PREVYMIS

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi PREVYMIS kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan PREVYMIS virker. Legen din eller apoteket vil fortelle deg om det er trygt å ta PREVYMIS sammen med andre legemidler.

Det er enkelte legemidler du **ikke må ta** sammen med PREVYMIS (se liste under «Bruk ikke PREVYMIS:»).

Det er i tillegg noen legemidler du **ikke må ta** samtidig med PREVYMIS sammen med ciklosporin (se liste under «Hvis du bruker PREVYMIS sammen med ciklosporin, ikke bruk følgende legemidler:»).

Informér også legen din dersom du tar noen av de følgende legemidlene. Dette er fordi legen din kanskje må endre på legemidlene dine eller endre dosen av legemidlene dine:

- alfentanil – mot sterke smerter
- fentanyl – mot sterke smerter
- kinidin – mot unormal hjerterytme
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – brukes for å hindre avstøting av transplantat
- vorikonazol – mot soppinfeksjoner
- statiner, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mot høyt kolesterol
- glyburid, repaglinid – mot høyt blodsukker
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – mot anfall eller kramper
- dabigatran, warfarin – brukes for å fortynne blodet eller mot blodpropper
- midazolam – brukes som beroligende
- amiodaron – brukes for å korrigere uregelmessig hjerterytme
- orale hormonelle prevensjonsmidler (p-piller)
- omeprazol, pantoprazol – mot magesår og andre mageproblemer
- nafcillin – mot bakterieinfeksjoner
- rifabutin, rifampicin – mot mykobakterielle infeksjoner
- tioridazin – mot psykiske lidelser
- bosentan – mot høyt blodtrykk i blodårene i lungene
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – mot hiv
- modafinil – mot søvnighet

Du kan be legen din eller apoteket om en liste med legemidler som kan påvirke eller bli påvirket av PREVYMIS.

Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. PREVYMIS er ikke anbefalt under graviditet. Dette er fordi det ikke har blitt studert under svangerskap og det er ikke kjent om PREVYMIS vil skade babyen din mens du er gravid.

Amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Amming er ikke anbefalt når du bruker PREVYMIS. Dette er fordi det ikke er kjent om PREVYMIS kan komme over i brystmelken og overføres til babyen din.

Kjøring og bruk av maskiner

PREVYMIS kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre og bruke maskiner (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger» under). Fatigue (å føle seg veldig trøtt) og vertigo (å føle seg svimmel) har blitt rapportert av noen pasienter under behandling med PREVYMIS. Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, ikke kjør eller bruk maskiner før effekten har gått ut.

PREVYMIS inneholder laktose

PREVYMIS inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

PREVYMIS inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker PREVYMIS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen av PREVYMIS er én 480 mg tablett en gang daglig. Dersom du i tillegg bruker ciklosporin, vil legen din redusere dosen av PREVYMIS til én 240 mg tablett en gang daglig.

- Ta PREVYMIS til samme tid hver dag.
- Ta den med eller uten mat.

Hvordan du skal ta den

- Tabletten skal svelges hel med litt vann. Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

Dersom du tar for mye av PREVYMIS

Dersom du tar mer PREVYMIS enn du skal, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Dersom du har glemt å ta PREVYMIS

Det er svært viktig at du ikke går glipp av eller hopper over noen doser av PREVYMIS.

- Dersom du glemmer en dose, skal du ta den så fort du husker det. Dersom det imidlertid nesten er tid for neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen. Ta din neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose av PREVYMIS som erstatning for en glemt dose.
- Dersom du er usikker på hva du skal gjøre, snakk med legen din eller apoteket.

Dersom du avbryter behandling med PREVYMIS

Du må ikke slutte med PREVYMIS uten å snakke med legen din først. Pass på at du ikke går tom for PREVYMIS. Dette vil gi legemidlet den beste muligheten til å forhindre at du blir syk av CMV etter at du har fått en stamcelletransplantasjon eller en nyretransplantasjon.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- diaré
- uvelhetsfølelse (kvalme)
- være kvalm (kaste opp)

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- allergisk reaksjon (overfølsomhet) – tegnene kan omfatte hvesing, pustebesvær, utslett eller elveblest, kløe, hevelse
- nedsatt appetitt
- smaksforstyrrelser
- hodepine
- følelse av å være svimmel (vertigo)
- magesmerter
- unormale blodprøver på leverfunksjon (dvs. forhøyede nivåer av leverenzymmer)
- muskelkramper
- høyt kreatininnivå i blodet – vist ved blodprøver
- følelse av å være veldig trett (fatigue)
- opphovning av hender eller føtter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREVYMIS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREVYMIS

Virkestoff er letermovir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg letermovir eller 480 mg letermovir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), krysskarmellosenatrium (E 468), povidon (E 1201), kolloidal vannfri silika (E 551), magnesiumstearat (E 470b).

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat, hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (bare for 480 mg tablett) (E 172), karnaubavoks (E 903). Se avnitt 2 «PREVYMIS inneholder laktose» og «PREVYMIS inneholder natrium».

Hvordan PREVYMIS ser ut og innholdet i pakningen

PREVYMIS 240 mg filmdrasjert tablett («tablett») er en gul, oval tablett, preget med «591» på den ene siden og firmalogo på den andre siden. Tabletten er 16,5 mm lang og 8,5 mm bred.

PREVYMIS 480 mg filmdrasjert tablett («tablett») er en rosa, oval, bikonveks tablett, preget med «595» på den ene siden og firmalogo på den andre siden. Tabletten er 21,2 mm lang og 10,3 mm bred.

28x1-tabletter er pakket i en kartong som inneholder perforerte endoseblistere av polyamid/aluminium/PVC-aluminium (totalt 28 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

PREVYMIS 240 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

PREVYMIS 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

letermovir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PREVYMIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får PREVYMIS
3. Hvordan du får PREVYMIS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan PREVYMIS oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREVYMIS er og hva det brukes mot

PREVYMIS er et virusdrepende reseptpliktig legemiddel som inneholder virkestoffet letermovir.

PREVYMIS er et legemiddel til voksne som nylig har gjennomgått en stamcelle- (benmargs) transplantasjon eller en nyretransplantasjon. Legemidlet hjelper til med å hindre at du blir syk av cytomegalovirus (CMV).

CMV er et virus. De fleste blir ikke syk av CMV. Men dersom ditt immunforsvar er svekket etter at du har gjennomgått en stamcelletransplantasjon eller en nyretransplantasjon, kan du ha en høy risiko for å bli syk av CMV.

2. Hva du må vite før du får PREVYMIS

Bruk ikke PREVYMIS:

- dersom du er allergisk overfor letermovir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - pimozid – brukes ved Tourettes syndrom
 - ergotalkaloider (f.eks. ergotamin eller dihydroergotamin) – brukes mot migrenehodepine
- dersom du tar det følgende naturmidlet:
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Bruk ikke PREVYMIS dersom noe av det ovenfor gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du tar PREVYMIS.

Hvis du bruker PREVYMIS sammen med ciklosporin, ikke bruk følgende legemidler:

- dabigatran – brukes mot blodpropp
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – mot høyt kolesterol

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis du også bruker et legemiddel mot høyt kolesterol (se liste over legemidler i avsnittet «Andre legemidler og PREVYMIS» under), må du umiddelbart fortelle det til legen din dersom du opplever

uforklarlige muskelsmerter, spesielt hvis du føler deg uvel og har feber. Legemidlet ditt eller dosen må kanskje endres. Se pakningsvedlegget for det andre legemidlet ditt for ytterligere informasjon.

Ekstra blodprøver kan være nødvendig for å overvåke følgende legemidler:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

Barn og ungdom

PREVYMIS er ikke egnet til bruk hos barn og ungdom under 18 år. Dette skyldes at PREVYMIS ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og PREVYMIS

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi PREVYMIS kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan PREVYMIS virker. Legen din eller apoteket vil fortelle deg om det er trygt å ta PREVYMIS sammen med andre legemidler.

Det er enkelte legemidler du **ikke må ta** sammen med PREVYMIS (se liste under «Bruk ikke PREVYMIS:»).

Det er i tillegg noen legemidler du **ikke må ta** samtidig med PREVYMIS sammen med ciklosporin (se liste under «Hvis du bruker PREVYMIS sammen med ciklosporin, ikke bruk følgende legemidler:»).

Informér også legen din dersom du tar noen av de følgende legemidlene. Dette er fordi legen din kanskje må endre på legemidlene dine eller endre dosen av legemidlene dine:

- alfentanil – mot sterke smerter
- fentanyl – mot sterke smerter
- kinidin – mot unormal hjerterytme
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – brukes for å hindre avstøting av transplantat
- vorikonazol – mot soppinfeksjoner
- statiner, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mot høyt kolesterol
- glyburid, repaglinid – mot høyt blodsukker
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – mot anfall eller kramper
- dabigatran, warfarin – brukes for å fortynne blodet eller mot blodpropper
- midazolam – brukes som beroligende
- amiodaron – brukes for å korrigere uregelmessig hjerterytme
- orale hormonelle prevensjonsmidler (p-piller)
- omeprazol, pantoprazol – mot magesår og andre mageproblemer
- nafcillin – mot bakterieinfeksjoner
- rifabutin, rifampicin – mot mykobakterielle infeksjoner
- tioridazin – mot psykiske lidelser
- bosentan – mot høyt blodtrykk i blodårene i lungene
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – mot hiv
- modafinil – mot søvnighet

Du kan be legen din eller apoteket om en liste med legemidler som kan påvirke eller bli påvirket av PREVYMIS.

Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. PREVYMIS er ikke anbefalt under graviditet. Dette er fordi det ikke har blitt studert under graviditet og det er ikke kjent om PREVYMIS vil skade babyen din mens du er gravid.

Amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Amming er ikke anbefalt når du bruker PREVYMIS. Dette er fordi det ikke er kjent om PREVYMIS kan komme over i brystmelken og overføres til babyen din.

Kjøring og bruk av maskiner

PREVYMIS kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre og bruke maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger under). Fatigue (å føle seg veldig trøtt) og vertigo (å føle seg svimmel) har blitt rapportert av noen pasienter under behandling med PREVYMIS. Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, ikke kjør eller bruk maskiner før effekten har gått ut.

PREVYMIS inneholder natrium

PREVYMIS inneholder natrium. Hvis du er på en saltfattig diett, snakk med legen din før du får dette legemidlet.

Hvert 240 mg hetteglass inneholder 23 mg natrium (hovedbestanddelen i bordsalt). Dette tilsvarer 1,15 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium for en voksen person.

Hvert 480 mg hetteglass inneholder 46 mg natrium (hovedbestanddelen i bordsalt). Dette tilsvarer 2,30 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium for en voksen person.

PREVYMIS inneholder syklodekstrin

Hver 240 mg dose (12 ml hetteglass) av dette legemidlet inneholder 1 800 mg syklodekstrin.

Hver 480 mg dose (24 ml hetteglass) av dette legemidlet inneholder 3 600 mg syklodekstrin.

Hvis du har en nyresykdom, snakk med legen din før du får dette legemidlet.

3. Hvordan du får PREVYMIS

Den anbefalte dosen av PREVYMIS er 480 mg en gang daglig. Dersom du også bruker ciklosporin, vil legen din redusere dosen av PREVYMIS til 240 mg en gang daglig.

Du vil få PREVYMIS som en infusjon (drypp) i en vene og det vil ta omtrent 1 time.

Du vil få PREVYMIS en gang daglig.

Dersom du blir gitt for mye av PREVYMIS

Hvis du tror du har fått for mye PREVYMIS, snakk med legen din øyeblikkelig.

Dersom du glemmer avtalen din om å få PREVYMIS

Det er svært viktig at du ikke går glipp av eller hopper over noen doser av PREVYMIS.

- Dersom du glemmer avtalen din om å få PREVYMIS, ring legen din med en gang slik at du kan få en ny avtale.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- diaré
- uvelhetsfølelse (kvalme)
- være kvalm (kaste opp)

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- allergisk reaksjon (overfølsomhet) – tegnene kan omfatte hvesing, pustebesvær, utslett eller elveblest, kløe, hevelse
- nedsatt appetitt
- smaksforstyrrelser
- hodepine
- følelse av å være svimmel (vertigo)
- magesmerter
- unormale blodprøver på leverfunksjon (dvs. forhøyede nivåer av leverenzymmer)
- muskelkramper
- høyt kreatininnivå i blodet – vist ved blodprøver
- følelse av å være veldig trett (fatigue)
- opphovning av hender eller føtter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan PREVYMIS oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har blitt vist å være 48 timer ved 25 °C og 48 timer ved 2 °C til 8 °C.

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for lagringstid og -forhold før bruk, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke anvendt infusjonsoppløsning bør destrueres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREVYMIS

Virkestoff er letermovir. Hvert hetteglass inneholder 240 mg eller 480 mg letermovir. Hver ml av konsentratet inneholder 20 mg.

Andre innholdsstoffer er: hydroksypropylbetadeks (syklodekstrin), natriumklorid, natriumhydroksid (E 524), vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «PREVYMIS inneholder natrium» og «PREVYMIS inneholder syklodekstrin».

Hvordan PREVYMIS ser ut og innholdet i pakningen

PREVYMIS 240 mg og 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat), er en klar, fargeløs væske og kan inneholde noen få produktrelaterte, små gjennomsiktige eller hvite partikler.

240 mg og 480 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er pakket i klare hetteglass av glass. Hvert hetteglass er pakket i en kartong.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>,
og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruks for administrering av PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hetteglassene med PREVYMIS er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres.

Administrering med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron PES «in-line» filter

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan inneholde noen få produktrelaterte, små gjennomsiktige eller hvite partikler. Administrering av PREVYMIS fortynnet oppløsning krever alltid bruk av et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES «in-line» filter uavhengig om de produktrelaterte partiklene er synlige i hetteglasset eller i den fortynnete oppløsningen.

Tilberedning

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må fortynnes før intravenøs bruk. Instruksjer for tilberedning og administrering er de samme uansett dosering.

- Inspiser innholdet i hetteglasset for misfarging og partikkelutskilling før fortynning. PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning og kan inneholde noen få produktrelaterte, små gjennomsiktige eller hvite partikler.
- Bruk ikke hetteglasset hvis oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder annet enn noen få, små gjennomsiktige eller hvite partikler.
- Bruk ikke PREVIMYS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med infusjonsposer og infusjonssett der materialene inneholder polyuretan eller mykgjørende dietylheksylftalat (DEHP). Materialer som er ftalatfrie er også DEHP-frie.
- Ikke rist hetteglasset med PREVYMIS.
- Tilsett innholdet i ett enkelt dose hetteglass (enten 12 ml (240 mg/dose) eller 24 ml (480 mg/dose)) med PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, til en 250 ml forhåndsfylt infusjonspose som inneholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose, og bland den fortynnete oppløsningen ved forsiktig vending. Ikke rist.
- Med en gang oppløsningen er fortynnet, er PREVYMIS-oppløsningen klar, og kan variere fra fargeløs til gul. Variasjoner innenfor farge i dette området, påvirker ikke kvaliteten på produktet. Den fortynnete oppløsningen bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsning og beholder tillater det. Destrueres dersom den fortynnete oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder annet enn noen få, små gjennomsiktige eller hvite partikler. Hvis et hetteglass blir tilført en 250 ml infusjonspose med fortynningsvæske, vil sluttkonsentrasjonen av letermovir være 0,9 mg/ml (for 240 mg dose) og 1,8 mg/ml (for 480 mg/dose).

Administrering

- Den fortynnete oppløsningen skal administreres med et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES «in-line» filter.
- Administrer ikke den fortynnete oppløsningen med et annet filter enn et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES «in-line» filter.
- Administrer kun som en intravenøs infusjon. Ikke administrer som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Etter fortynning, bør PREVYMIS administreres via perifert eller sentralt venekateter over et tidsrom på omtrent 60 minutter. Hele innholdet av infusjonsposen bør administreres.

Forlikelige intravenøse oppløsninger og andre legemidler

- PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er forlikelig med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid og 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsninger.
- Forlikelige legemidler er listet opp under.
- Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som listet opp under.
- PREVYMIS må ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange (eller kanyle) som andre legemidler og fortynningskombinasjoner med unntak av de som er listet opp under.

Liste over forlidelige legemidler når PREVYMIS og andre legemidler* tilberedes i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid

- Ampicillinnatrium
- Ampicillinnatrium/sulbaktamnatrium
- Anti-tymocytglobulin
- Kaspofungin
- Daptomycin
- Fentanylisitat
- Flukonazol
- Humant insulin
- Magnesiumsulfat
- Metotreksat
- Mikafungin

*Se preparatomtalen for å bekrefte forlidelighet ved samtidig administrering.

Liste over forlidelige legemidler når PREVYMIS og andre legemidler* tilberedes i 50 mg/ml (5 %) glukose

- Amfotericin B (lipidkompleks)[†]
- Anidulafungin
- Cefazolinnatrium
- Ceftarolin
- Ceftriaxononatrium
- Doripenem
- Famotidin
- Folsyre
- Ganciklovirnatrium
- Hydrokortisonnatriumsuksinat
- Morfinsulfat
- Noradrenalinbitartrat
- Pantoprazolnatrium
- Kaliumklorid
- Kaliumfosfat
- Takrolimus
- Telavancin
- Tigecyklin

*Se preparatomtalen for å bekrefte forlidelighet ved samtidig administrering.

[†]Amfotericin B (lipidkompleks) er forlidelig med PREVYMIS. Derimot er Amfotericin B (liposomal) uforlidelig (se avsnitt 6.2).

Forlidelige infusjonsposer og infusjonssett-materialer

PREVYMIS er forlidelig med følgende infusjonsposer og infusjonssett-materialer.

Enhver infusjonspose eller infusjonssett-materiale som ikke er listet opp under skal ikke brukes.

Infusjonspose-materialer

Polyvinylklorid (PVC), etylenvinyl-acetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyetylen)

Infusjonssett-materialer

PVC, polyetylen (PE), polybutadien (PBD), silikongummi (SR), styren-butadien-kopolymer (SBC), styren-butadien-styren-kopolymer (SBS), polystyren (PS)

Plastmykgjørere

Tris-(2-etylheksyl)-trimellitat (TOTM), butylbenzylftalat (BBP)

Katetere

Radiopak polyuretan

Uforlidelige legemidler

PREVYMIS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fysisk uforlidelig med amiodaronhydroklorid, amfotericin B (liposomal), aztreonam, cefepimhydroklorid, ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazemhydroklorid, filgrastim, gentamycinsulfat, levofloksacin, linezolid, lorazepam, midazolamhydroklorid, mykofenolatmofetilhydroklorid, ondansetron og palonosetron.

Uforlidelige infusjonsposer og infusjonssett-materialer

PREVYMIS er uforlidelig med intravenøst administreringssett som inneholder dietylheksylftalat (DEHP) mykgjørere og polyuretan.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.