

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane
PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 240 mg letermowiru.

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 480 mg letermowiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana 240 mg zawiera 4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Każda tabletka powlekana 480 mg zawiera 6,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletka o wymiarach 16,5 mm x 8,5 mm, z wytłoczoną liczbą "591" po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna, dwuwypukła tabletka o wymiarach 21,2 mm x 10,3 mm, z wytłoczoną liczbą "595" po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (ang. CMV, cytomegalovirus) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, haematopoietic stem cell transplant).

Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu chorobie CMV u dorosłych, seronegatywnych względem CMV, którzy otrzymali przeszczep nerki od seropozytywnego względem CMV dawcy [D+/R-].

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym PREVYMIS powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub przeszczepieniu nerki.

Dawkowanie

Produkt leczniczy PREVYMIS jest dostępny również w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (240 mg i 480 mg).

PREVYMIS tabletki i koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji mogą być stosowane zamiennie według uznania lekarza, a modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS to jedna tabletka 480 mg raz na dobę.

HSCT

Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć po HSCT. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepienia i nie później niż 28 dni po HSCT. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć przed przeszczepieniem lub po jego wykonaniu. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki należy kontynuować przez 100 dni po HSCT.

Przedłużone stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w celu profilaktyki powyżej 100 dni po HSCT może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS stosowanego przez okres dłuższy niż 200 dni.

Przeszczepienie nerki

Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i nie później niż 7 dni po przeszczepieniu nerki i kontynuować przez 200 dni po przeszczepieniu.

Modyfikacja dawki

Jeśli PREVYMIS jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2).

- Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.
- Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.
- Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS.

Pominięcie dawki

Pacjenta należy poinstruować, że w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego PREVYMIS powinien ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli powinna już zostać podana następna dawka, pacjent powinien pominąć nieprzyjętą dawkę i wrócić do normalnego schematu dawkowania. Pacjent nie powinien podwajać następnej dawki ani przyjmować dawki większej niż zalecana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS ze względu na wiek (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS w przypadku łagodnych (klasa A w skali Childa-Pugha) do umiarkowanych (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeń czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek. Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) wymagających dializy lub niewymagających dializy. Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ESRD.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć w całości i można ją przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki nie należy dzielić, kruszyć ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z pimozydem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie z alkaloidami sporyszu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie z ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Jeśli letermowir jest podawany jednocześnie z cyklosporyną:

Jednoczesne przyjmowanie dabigatranu, atorwastatyny, symwastatyny, rozuwastatyny lub pitawastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwacja pod kątem DNA CMV u biorców HSCT

W badaniu III fazy (P001), bezpieczeństwo stosowania i skuteczność letermowiru określono u pacjentów HSCT z negatywnym wynikiem testu na obecność DNA CMV przed rozpoczęciem stosowania profilaktyki. Pacjentów monitorowano pod kątem DNA CMV co tydzień do 14. tygodnia po przeszczepieniu, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po przeszczepieniu. W przypadkach istotnej klinicznie CMV DNA-emii lub choroby, przerywano stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki i wdrażano standardowe leczenie wyprzedzające CMV (ang. PET, pre-emptive therapy) lub leczenie. U pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, a wynik testu na obecność DNA CMV wykonanego przed rozpoczęciem stosowania okazywał się być pozytywny, możliwe było kontynuowanie stosowania w ramach profilaktyki, o ile nie były spełnione kryteria wdrożenia PET (patrz punkt 5.1).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia działania terapeutycznego w wyniku interakcji z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i niektórych produktów leczniczych może spowodować wystąpienie znanych lub potencjalnie istotnych interakcji lekowych. Niektóre z nich mogą prowadzić do:

- możliwych istotnych klinicznie działań niepożądanych wskutek zwiększonej ekspozycji na stosowane jednocześnie produkty lecznicze lub letermowir.
- istotnego zmniejszenia stężenia stosowanego jednocześnie produktu leczniczego w osoczu, które może prowadzić do zmniejszonego działania terapeutycznego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego.

W Tabeli 1 zestawiono metody zapobiegania lub reagowania na znane lub potencjalnie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi, w tym zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Interakcje z lekami

Produkt leczniczy PREVYMIS należy stosować ostrożnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanyl, fentanyl i chinidyna), ponieważ jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia substratów CYP3A w osoczu. Zaleca się uważną obserwację i (lub) modyfikację dawki przyjmowanych jednocześnie substratów CYP3A (patrz punkt 4.5).

Przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru (patrz punkt 4.5) a także po zmianie drogi podawania letermowiru, zaleca się zwiększone monitorowanie stężeń cyklosporyny, takrolimusu, syrolimusu.

Letermowir jest umiarkowanym induktorem enzymów i transporterów. Indukcja może spowodować zmniejszenie stężeń w osoczu niektórych metabolizowanych i transportowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych (ang. TDM, therapeutic drug monitoring) worykonazolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu.

Letermowir może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OATP1B1/3, takich jak wiele statyn (patrz punkt 4.5 i Tabela 1).

Substancje pomocnicze

PREVYMIS zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ogólne informacje dotyczące różnic w ekspozycji w różnych schematach stosowania letermowiru

- Szacowana ekspozycja na letermowir w osoczu różni się w zależności od stosowanego schematu podawania (patrz tabela w punkcie 5.2). W związku z tym konsekwencje kliniczne wynikające z interakcji letermowiru z innymi produktami leczniczymi, będą zależały od schematu stosowania letermowiru oraz tego, czy letermowir jest podawany jednocześnie z cyklosporyną, czy też nie.

- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i letermowiru może prowadzić do silniej zaznaczonego wpływu lub dodatkowego oddziaływania na jednocześnie stosowane produkty lecznicze w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie letermowiru (patrz Tabela 1).

Wpływ innych produktów leczniczych na letermowir

Drogi eliminacji letermowiru *in vivo* to wydalanie z żółcią i glukuronidacja. Względne znaczenie tych szlaków nie jest znane. Obydwie drogi eliminacji uwzględniają aktywny wychwyt do hepatocytów zachodzący przy udziale transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1/3. Po wychwycie, zachodzi glukuronidacja letermowiru w której pośredniczy UGT1A1 i 3. Letermowir wydaje się również podlegać usuwaniu w wątrobie i jelicie za pośrednictwem glikoproteiny P (P-gp) i BCRP (patrz punkt 5.2).

Induktory enzymów i transporterów biorących udział w metabolizmie leków

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS (z cyklosporyną lub bez cyklosporyny) z silnymi i umiarkowanymi induktorami transporterów (np. glikoproteiny P) i (lub) enzymów (np. UGT), ponieważ może to prowadzić do ekspozycji na letermowir poniżej wartości terapeutycznych (patrz Tabela 1).

- Przykładami silnych induktorów są: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfabutyna i fenobarbital.

- Przykładami umiarkowanych induktorów są: tiorydazyna, modafinil, rytonawir, lopinawir, efawirenz i etrawiryna.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny powodowało początkowe, nieznaczące klinicznie zwiększenie stężenia letermowiru w osoczu (w wyniku zahamowania aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P), a następnie znaczące klinicznie zmniejszenie stężenia letermowiru w osoczu (w wyniku zwiększenia aktywności glikoproteiny P i UGT) w przypadku dalszego jednoczesnego podawania ryfampicyny (patrz Tabela 1).

Dodatkowy wpływ innych produktów leczniczych na letermowir, istotny w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny

Inhibitory OATP1B1 lub 3

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów OATP1B1/3 może spowodować zwiększenie stężenia letermowiru w osoczu. Jeśli PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną (silnym inhibitorem OATP1B1/3), zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS wynosi 240 mg raz na dobę (patrz Tabela 1 oraz punkty 4.2 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania innych inhibitorów OATP1B1/3 jednocześnie z letermowirem w połączeniu z cyklosporyną.

- Przykładami inhibitorów OATP1B1 są: gemfibrozyl, erytromycyna, klarytromycyna oraz wiele inhibitorów proteazy (atazanawir, symeprewir).

Inhibitory glikoproteiny P/BCRP

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że letermowir jest substratem glikoproteiny P/BCRP. Zmiany stężeń letermowiru w osoczu spowodowane zahamowaniem glikoproteiny P/BCRP przez itrakonazol nie były istotne klinicznie.

Wpływ letermowiru na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze wydalone głównie w wyniku metabolizmu lub podlegające wpływowi aktywnego transportu

Ogólnie, letermowir w warunkach *in vivo* jest induktorem enzymów i transporterów. O ile specyficzny enzym lub transporter nie jest dodatkowo hamowany (patrz poniżej) należy oczekiwać indukcji. Z tego powodu letermowir potencjalnie może powodować zmniejszenie ekspozycji na produkt leczniczy w osoczu i być może zmniejszenie skuteczności podawanych jednocześnie produktów leczniczych wydanych głównie w wyniku metabolizmu lub aktywnego transportu.

Nasilenie działania indukcyjnego zależy od drogi podania letermowiru oraz tego, czy jednocześnie podawana jest cyklosporyna. Pełnego działania indukcyjnego należy spodziewać się po 10-14 dniach

stosowania letermowiru. Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego konkretnego produktu leczniczego podlegającego temu działaniu, będzie także wpływał na czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania na stężenie w osoczu.

W warunkach *in vitro* letermowir jest inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 i OAT3 w stężeniach odpowiednich dla warunków *in vivo*. Dostępne są badania w warunkach *in vivo*, w których oceniano wpływ netto na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3, a także na CYP2C19. Wpływ netto w warunkach *in vivo* na inne wymienione enzymy i transportery nie jest znany. Szczegółowe informacje zostały przedstawione poniżej.

Nie wiadomo, czy letermowir może wpływać na ekspozycję na piperacylinę z tazobaktamem, amfoterycynę B i mykafunginę. Nie badano potencjalnych interakcji między letermowirem a tymi produktami leczniczymi. Istnieje teoretyczne ryzyko zmniejszonej ekspozycji wynikającej z indukcji, ale nasilenie tego działania i w związku z tym znaczenie kliniczne są obecnie nieznane.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A

Letermowir w warunkach *in vivo* jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i midazolamu podawanego doustnie (substrat CYP3A) prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS może spowodować istotne klinicznie zwiększenie stężeń jednocześnie stosowanych substratów CYP3A w osoczu (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

- Przykładami takich produktów leczniczych są: niektóre leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), inhibitory reduktazy HMG-CoA i amiodaron (patrz Tabela 1). Pimozyd i alkaloidy sporyszu są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nasilenie działania hamującego CYP3A zależy od drogi podania letermowiru oraz tego, czy jednocześnie podawana jest cyklosporyna.

Ze względu na hamowanie zależne od czasu i jednoczesną indukcję, działanie hamujące enzymy netto może nie być osiągnięte do 10-14 dnia. Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego konkretnego produktu leczniczego podlegającego temu działaniu, będzie także wpływał na czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania na stężenie w osoczu. Po zakończeniu leczenia potrzeba około 10-14 dni do zaniku działania hamującego. Jeśli zostaje wprowadzone monitorowanie, jest ono zalecane przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru (patrz punkt 4.4), a także po zmianie drogi podawania letermowiru.

Produkty lecznicze transportowane przez OATP1B1/3

Letermowir jest inhibitorem transporterów OATP1B1/3. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS może spowodować istotne klinicznie zwiększenie stężeń w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych będących substratami OATP1B1/3.

- Przykładem takich produktów leczniczych są: leki z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, feksofenadyna, repaglinid i gliburyd (patrz Tabela 1). W przypadku schematu stosowania letermowiru bez cyklosporyny, działanie to jest bardziej nasilone w przypadku podania letermowiru drogą dożylną niż doustną.

Nasilenie działania hamującego wywołanego przez OATP1B1/3 na jednocześnie stosowane produkty lecznicze może być większe, jeśli produkt leczniczy PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną (silny inhibitor OATP1B1/3). Należy wziąć to pod uwagę w przypadku zmiany schematu stosowania letermowiru w trakcie leczenia z zastosowaniem substratu OATP1B1/3.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9 i (lub) CYP2C19

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i worykonazolu (substrat CYP2C19) prowadzi do znaczącego zmniejszenia stężenia worykonazolu w osoczu, co wskazuje, że letermowir jest induktorem CYP2C19 oraz prawdopodobnie również CYP2C9. Letermowir może powodować zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 i (lub) CYP2C19, co potencjalnie może skutkować stężeniami poniżej wartości terapeutycznych.

- Przykładami takich produktów leczniczych są: warfaryna, worykonazol, diazepam, lanzoprazol, omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, tylidyna, tolbutamid (patrz Tabela 1).

Oczekuje się, że to działanie będzie mniej nasilone w przypadku doustnego stosowania letermowiru bez cyklosporyny niż w przypadku podania dożylnego letermowiru z cyklosporyną lub bez cyklosporyny, lub podania doustnego letermowiru z cyklosporyną. Należy wziąć to pod uwagę

w przypadku zmiany schematu stosowania letermowiru w trakcie leczenia z zastosowaniem substratu CYP2C9 lub CYP2C19. Patrz również powyżej, ogólna informacja dotycząca indukcji w odniesieniu do przedziałów czasowych interakcji.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8

Letermowir w warunkach *in vitro* hamuje CYP2C8, ale może również indukować CYP2C8 ze względu na swój potencjał do indukcji. Efekt netto w warunkach *in vivo* jest nieznany.

- Przykładem produktu leczniczego usuwanego głównie przy udziale CYP2C8 jest repaglinid (patrz Tabela 1). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania repaglinidu i letermowiru z cyklosporyną lub bez cyklosporyny.

Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Letermowir jest induktorem glikoproteiny P w jelicie. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS może powodować istotne klinicznie zmniejszenie stężeń w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w znaczącym stopniu transportowanych przez glikoproteinę P w jelicie, takich jak dabigatran i sofosbuvir.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2B6, UGT1A1 lub transportowane przez BCRP lub OATP2B1

Ogólnie, letermowir w warunkach *in vivo* jest induktorem, jednak w warunkach *in vitro* obserwowano również jego działanie hamujące na CYP2B6, UGT1A1, BCRP i OATP2B1. Efekt netto w warunkach *in vivo* nie jest znany. Z tego powodu stężenie w osoczu jednocześnie z letermowirem podawanych produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub transporterów może zwiększyć się lub zmniejszyć się. Może być zalecane dodatkowe monitorowanie; należy zapoznać się z drukami informacyjnymi danego produktu leczniczego.

- Przykładem produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2B6 jest: bupropion.
- Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez UGT1A1 są: raltegrawir i dolutegrawir.
- Przykładami produktów leczniczych transportowanych przez BCRP są: rozuwastatyna i sulfasalazyna.
- Przykładem produktu leczniczego transportowanego przez OATP2B1 jest celiprolol.

Produkty lecznicze transportowane przez nerkowe transportery OAT3

Wyniki badań w warunkach *in vitro* wskazują, że letermowir jest inhibitorem OAT3, w związku z tym letermowir może być również inhibitorem OAT3 w warunkach *in vivo*. Stężenia produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 mogą być zwiększone.

- Przykładami produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 są: cyprofloksacyna, tenofowir, imipenem i cylastyna.

Informacje ogólne

Jeśli dawka stosowanych jednocześnie produktów leczniczych została zmieniona z powodu przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS, należy powrócić do początkowej dawki po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS. Dostosowanie dawki może być również konieczne w przypadku zmiany drogi podania lub zmiany leku immunosupresyjnego.

W Tabeli 1 zestawiono potwierdzone lub potencjalnie istotne klinicznie interakcje produktów leczniczych. Opisane interakcje z innymi produktami leczniczymi zostały potwierdzone w badaniach produktu leczniczego PREVYMIS lub przewiduje się, że mogą wystąpić w przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tabela 1: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawki. Należy zauważyć, że tabela ta nie jest wyczerpująca i przedstawia przykłady znaczących klinicznie interakcji. Należy zapoznać się również z ogólną informacją dotyczącą interakcji lekowych powyżej.

O ile nie określono inaczej, badania dotyczące interakcji przeprowadzono z zastosowaniem letermowiru podawanego doustnie bez cyklosporyny. Należy zwrócić uwagę, że potencjał interakcji i konsekwencje kliniczne mogą być różne zależnie od tego, czy letermowir podawany jest doustnie czy dożylnie, oraz czy podaje się jednocześnie cyklosporynę. W przypadku zmiany drogi podania lub zmiany leku immunosupresyjnego, należy ponownie zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi jednocześnie podawanych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Antybiotyki		
naftylicyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Naftylicyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i naftylicyny.
Leki przeciwgrzybicze		
flukonazol (dawka pojedyncza 400 mg)/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermowir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w stanie stacjonarnym. Przewidywane: ↔ flukonazol ↔ letermowir	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
itrakonazol (200 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermowir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
pozakonazol [‡] (dawka pojedyncza 300 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ pozakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
worykonazol [‡] (200 mg dwa razy na dobę)/ letermowir (480 mg na dobę)	↓ worykonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (zwiększenie aktywności CYP2C9/19)	Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych worykonazolu przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podawania letermowiru lub leku immunosupresyjnego.
Leki przeciwpłatkowe		
ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Ryfabutyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfabutyny.
ryfampicyna	Ryfampicyna podawana w dawkach wielokrotnych powoduje zmniejszenie stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfampicyny.	
(dawka pojedyncza 600 mg doustnie/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)		
(dawka pojedyncza 600 mg dożylnie/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)		
(600 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)		
(600 mg raz na dobę doustnie (24 godziny po podaniu ryfampicyny)) [§] / letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)		
	↔ letermowir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	
	↔ letermowir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	
	↓ letermowir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Połączenie zahamowania aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P oraz zwiększenia aktywności glikoproteiny P/UGT)	
	↓ letermowir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki przeciwpsychotyczne		
tiorydazyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Tiorydazyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i tiorydazyny.
Antagoniści receptorów endotelinowych		
bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Bozentan może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i bozentanu.
Leki przeciwwirusowe		
acyklowir [‡] (dawka pojedyncza 400 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ acyklowir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
walacyklowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ walacyklowir	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Preparaty ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Ziele dziurawca zwyczajnego może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego PREVYMIS i ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane.
Produkty lecznicze przeciw HIV		
efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT) ↑ lub ↓ efawirenz (zahamowanie lub zwiększenie aktywności CYP2B6)	Efawirenz może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i efawirenz.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
etrawiryna, newirapina, rytonawir, lopinawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Te leki przeciwwirusowe mogą zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z tymi lekami przeciwwirusowymi.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
atorwastatyna [‡] (dawka pojedyncza 20 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ atorwastatyna AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zahamowanie aktywności CYP3A, OATP1B1/3)	Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS, dawka atorwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę [#] . Chociaż nie zostało to przebadane, gdy produkt leczniczy PREVYMIS podawany jest jednocześnie z cyklosporyną, oczekuje się, że nasilenie zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu będzie większe niż w przypadku podawania jedynie z produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane.
symwastatyna, pitawastatyna, rozuwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ inhibitory reduktazy HMG-CoA (zahamowanie aktywności CYP3A, OATP1B1/3)	Letermowir może znacząco zwiększać stężenia tych statyn w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z samym produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, stosowanie tych statyn jest przeciwwskazane.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
fluwastatyna, prawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ inhibitory reduktazy HMG-CoA (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP)	Letermowir może zwiększać stężenia statyn w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z tymi statynami, może być konieczne zmniejszenie dawki statyny [#] . Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie zaleca się stosowania prawastatyny, oraz może być konieczne zmniejszenie dawki fluwastatyny [#] . Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia.
Leki immunosupresyjne		
cyklosporyna (dawka pojedyncza 50 mg)/ letermowir (240 mg na dobę)	↑ cyklosporyna AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zahamowanie aktywności CYP3A)	Jeśli produkt leczniczy PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.1).
cyklosporyna (dawka pojedyncza 200 mg)/ letermowir (240 mg na dobę)	↑ letermowir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3)	W czasie przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie cyklosporyny we krwi pełnej, a dawkę cyklosporyny należy odpowiednio zmodyfikować [#] .
mykofenolan mofetylu (dawka pojedyncza 1 g)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ kwas mykofenolowy AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermowir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
syrolimus [‡] (dawka pojedyncza 2 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ syrolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06) (zahamowanie aktywności CYP3A) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie syrolimusu we krwi pełnej, a dawkę syrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#]. Zaleca się częste monitorowanie stężeń syrolimusu w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia jednoczesnego podawania cyklosporyny z produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania syrolimusu z cyklosporyną należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego syrolimus. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nasilenie zwiększenia stężeń syrolimusu może być większe niż w przypadku stosowania samego produktu leczniczego PREVYMIS.
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86) (zahamowanie aktywności CYP3A)	W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie takrolimusu we krwi pełnej, a dawkę takrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#].
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (80 mg dwa razy na dobę)	↔ letermowir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1)	

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Doustne środki antykoncepcyjne		
etynyloestradiol (EE) (0,03 mg) / lewonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) dawka pojedyncza/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ 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)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Inne działające ogólnoustrojowo doustne, steroidowe środki antykoncepcyjne	Ryzyko ↓ steroidowych środków antykoncepcyjnych	Letermowir może zmniejszać stężenia innych doustnych, steroidowych środków antykoncepcyjnych w osoczu i w ten sposób wpływać na ich skuteczność. W celu zapewnienia właściwego działania antykoncepcyjnego doustnych środków antykoncepcyjnych, należy wybierać produkty lecznicze zawierające EE i LNG.
Leki przeciwcukrzycowe		
repaglinid	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ lub ↓ repaglinid (zwiększenie aktywności CYP2C8, zahamowanie aktywności CYP2C8 i OATP1B)	Letermowir może zwiększać lub zmniejszać stężenia repaglinidu w osoczu (wpływ netto nie jest znany). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, oczekuje się, że stężenia repaglinidu w osoczu zwiększą się w wyniku dodatkowego hamowania aktywności OATP1B przez cyklosporynę. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania [#] .
gliburyd	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ gliburyd (zahamowanie aktywności OATP1B1/3, zahamowanie aktywności CYP3A, zwiększenie aktywności CYP2C9)	Letermowir może zwiększać stężenia gliburydu w osoczu. Zaleca się częste monitorowanie stężeń glukozy w czasie pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia lub zakończenia stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podania letermowiru. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego gliburyd.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki przeciwpadaczkowe (patrz również informacja ogólna)		
karbamazepina, fenobarbital	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Karbamazepina lub fenobarbital mogą zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i karbamazepiny lub fenobarbitalu.
fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT) ↓ fenytoina (zwiększenie aktywności CYP2C9/19)	Fenytoina może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Letermowir może zmniejszać stężenia fenytoiny w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i fenytoiny.
Doustne leki przeciwzakrzepowe		
warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ warfaryna (zwiększenie aktywności CYP2C9)	Letermowir może zmniejszać stężenia warfaryny w osoczu. Zaleca się częste monitorowanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR, International Normalised Ratio), gdy warfaryna jest stosowana jednocześnie z produktem leczniczym PREVYMIS [#] . Zaleca się monitorowanie w czasie pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia lub zakończenia stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podania letermowiru lub leku immunosupresyjnego.
dabigatran	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dabigatran (zwiększenie aktywności glikoproteiny P w jelicie)	Letermowir może zmniejszać stężenia dabigatranu w osoczu oraz zmniejszać skuteczność dabigatranu. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki uspokajające		
midazolam (dawka pojedyncza 1 mg dożylnie)/ letermowir (240 mg raz na dobę doustnie)	↑ midazolam dożylnie: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	W czasie jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z midazolamem, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pod kątem depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu [#] . Zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu może być większe w przypadku doustnego podawania midazolamu z letermowirem w dawce klinicznej niż w przypadku podawania letermowiru w dawce badanej.
midazolam (dawka pojedyncza 2 mg doustnie)/ letermowir (240 mg raz na dobę doustnie)	doustnie: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zahamowanie aktywności CYP3A)	
Agoniści receptorów opioidowych		
Przykłady: alfentanył, fentanył	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ leki opioidowe metabolizowane przez CYP3A (zahamowanie aktywności CYP3A)	Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych związanych z tą grupą produktów leczniczych. Może być konieczna modyfikacja dawki leków opioidowych metabolizowanych przez CYP3A [#] (patrz punkt 4.4). Obserwację zaleca się również w przypadku zmiany drogi podania. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, oczekuje się, że nasilenie zwiększenia stężeń leków opioidowych metabolizowanych przez CYP3A w osoczu będzie większe. W czasie jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną i alfentanyłu lub fentanyłu, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pod kątem depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi odpowiedniego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwartmienne		
amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ amiodaron (głównie zahamowanie aktywności CYP3A i zahamowanie lub zwiększenie aktywności CYP2C8)	Letermowir może zwiększać stężenia amiodaronu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych związanych z amiodaronem. Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem leczniczym PREVYMIS należy regularnie monitorować stężenia amiodaronu [#] .

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
chinidyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ chinidyna (zahamowanie aktywności CYP3A)	Letermowir może zwiększać stężenia chinidyny w osoczu. Podczas stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z chinidyną zaleca się ścisłą obserwację kliniczną. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi odpowiedniego produktu leczniczego [#] .
Leki działające na układ sercowo-naczyniowy		
digoksyna [*] (dawka pojedyncza 0,5 mg)/ letermowir (240 mg dwa razy na dobę)	↔ digoksyna AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (zwiększenie aktywności glikoproteiny P)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Inhibitory pompy protonowej		
omeprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ omeprazol (zwiększenie aktywności CYP2C19) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	Letermowir może zmniejszać stężenia substratów CYP2C19 w osoczu. Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki.
pantoprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ pantoprazol (prawdopodobnie przez zwiększenie aktywności CYP2C19) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	Letermowir może zmniejszać stężenia substratów CYP2C19 w osoczu. Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki utrzymujące czujność		
modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Modafinil może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i modafinilu.
*Ta tabela nie obejmuje wszystkich możliwych interakcji. [†] ↓ =zmniejszenie, ↑=zwiększenie ↔ =brak klinicznie istotnej zmiany [‡] Badanie dotyczące jedynie wpływu letermowiru na przyjmowany jednocześnie produkt leczniczy. [§] Dane te dotyczą wpływu ryfampicyny na letermowir 24 godziny po podaniu końcowej dawki ryfampicyny. [#] Szczegółowe informacje zawierają charakterystyki odpowiednich produktów leczniczych.		

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania letermowiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letermowir przenika do mleka ludzkiego.

Dostępne z badań na zwierzętach dane farmakodynamiczne/toksikologiczne wskazują, że letermowir przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego PREVYMIS biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność samic szczurów. U samców szczurów zaobserwowano nieodwracalny toksyczny wpływ na jądra i zaburzenia płodności, jednak nie stwierdzono ich u samców myszy lub małp.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREVYMIS może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów w czasie stosowania produktu leczniczego PREVYMIS zgłaszano

zmęczenie i zawroty głowy, co może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego PREVYMIS oceniono w trzech badaniach klinicznych III fazy.

HSCT

W badaniu P001, 565 biorców HSCT przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS lub placebo do 14. tygodnia po przeszczepieniu i obserwowano ich pod kątem bezpieczeństwa do 24. tygodnia po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły co najmniej u 1% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy PREVYMIS, i występującymi częściej niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności (7,2%), biegunka (2,4%) i wymioty (1,9%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, które były przyczyną zakończenia przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS należały: nudności (1,6%), wymioty (0,8%) i ból brzucha (0,5%).

W badaniu P040, 218 biorców HSCT przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS lub placebo od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT i obserwowano ich pod kątem bezpieczeństwa do 48. tygodnia po HSCT (patrz punkt 5.1). Zgłaszane działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego PREVYMIS scharakteryzowanym w badaniu P001.

Przeszczepienie nerki

W badaniu P002, 292 biorców przeszczepu nerki przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS do 28. tygodnia (~200 dni) po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy PREVYMIS w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone dla produktu leczniczego PREVYMIS

Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często	zmniejszony apetyt
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	zaburzenia smaku, ból głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności, biegunka, wymioty
Niezbyt często	ból brzucha
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	zmęczenie, obrzęk obwodowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu leczniczego PREVYMIS u ludzi. W badaniach klinicznych I fazy, 86 zdrowym uczestnikom podawano produkt leczniczy PREVYMIS w dawkach od 720 mg na dobę do 1440 mg na dobę przez okres do 14 dni. Profil działań niepożądanych był zbliżony do profilu uzyskanego przy dawce 480 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum przy przedawkowaniu produktu leczniczego PREVYMIS. W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Nie wiadomo, czy dializa usuwa znaczącą ilość produktu leczniczego PREVYMIS z układu krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX18

Mechanizm działania

Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermowir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.

Działanie przeciwwirusowe

Średnia wartość EC_{50} dla letermowiru w odniesieniu do licznych klinicznych izolatów CMV w modelu infekcji hodowli komórkowych wynosiła 2,1 nM (zakres od 0,7 nM do 6,1 nM, n=74).

Oporność wirusa

W hodowli komórkowej

Geny UL51, UL56 i UL89 CMV kodują podjednostki terminazy DNA CMV. Mutanty CMV ze zmniejszoną wrażliwością na letermowir potwierdzono w hodowli komórkowej. Wartości EC_{50} dla rekombinowanych mutantów CMV, u których doszło do substytucji w obrębie pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), oraz pUL89 (N320H, D344E) były od 1,6- do < 10-krotnie większe niż dla referencyjnych wirusów typu dzikiego; substytucje te prawdopodobnie nie są istotne klinicznie. Wartości EC_{50} dla rekombinowanych mutantów CMV, u których doszło do substytucji A95V w obrębie pUL51 lub substytucji N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T w obrębie pUL56, były od 10- do 9 300-krotnie większe niż dla referencyjnych wirusów typu dzikiego; niektóre z tych substytucji zaobserwowano u pacjentów, u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem w badaniach klinicznych (patrz poniżej).

W badaniach klinicznych

W badaniu fazy IIb oceniającym letermowir w dawkach 60, 120 lub 240 mg na dobę lub placebo, prowadzonym przez 84 dni z udziałem 131 biorców HSCT, przeprowadzono sekwencjonowanie DNA wybranego regionu UL56 (aminokwasy 231 do 369) z próbek pobranych od 12 pacjentów leczonych letermowirem, u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem i od których możliwe było pobranie próbek do badań. U jednego pacjenta (otrzymującego dawkę 60 mg na dobę) wykryto wariant genotypu wirusa opornego na letermowir (V236M).

W badaniu III fazy (P001) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL56 i UL89 z próbek pobranych od 40 pacjentów leczonych letermowirem, objętych pełną analizą (ang. FAS, Full Analysis Set), u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem i od których możliwe było pobranie próbek do badań. U dwóch pacjentów wykryto warianty genotypu wirusa opornego na letermowir, w obu przypadkach do substytucji doszło w obrębie pUL56. U jednego pacjenta stwierdzono substytucję V236M, a u drugiego substytucję E237G. Z kolei u jednego dodatkowego pacjenta z wykrywalnym DNA CMV na początku badania (w związku z czym nie włączono go do populacji objętej pełną analizą) wykryto substytucje C325W i R369T w obrębie pUL56 po odstawieniu letermowiru.

W badaniu III fazy (P040) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL51, UL56 i UL89 z próbek pobranych od 32 pacjentów (bez względu na grupę leczoną), u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem lub którzy wcześniej przegrali leczenie z powodu wirerii CMV. Nie wykryto substytucji związanych z opornością na letermowir powyżej zwalidowanej granicy badania wynoszącej 5%.

W badaniu III fazy (P002) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL51, UL56 i UL89 z próbek pobranych od 52 pacjentów leczonych letermowirem, u których wystąpiła choroba CMV lub którzy wcześniej przegrali leczenie z powodu wirerii CMV. Nie wykryto substytucji związanych z opornością na letermowir powyżej zwalidowanej granicy badania wynoszącej 5%.

Oporność krzyżowa

Występowanie oporności krzyżowej z produktami leczniczymi o innym mechanizmie działania jest mało prawdopodobne. Letermowir wykazuje pełną aktywność przeciwko populacjom wirusa, w których wystąpiły substytucje nadające im oporność na inhibitory polimerazy DNA CMV (gancyklowir, cydofowir i foscarnet). Panel rekombinowanych szczepów CMV z substytucjami nadającymi oporność na letermowir wykazywał pełną wrażliwość na cydofowir, foscarnet i gancyklowir, z wyjątkiem rekombinowanego szczepu z substytucją E237G w obrębie pUL56, która powoduje 2,1-krotne zmniejszenie wrażliwości na gancyklowir w porównaniu z wirusem typu dzikiego.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ letermowiru w dawkach do 960 mg podawanych dożylnie na długość odstępu QTc oceniono w randomizowanym badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej (Thorough QT Trial), z kontrolą placebo i lekiem porównawczym (moksyflokscyna w dawce 400 mg podawana doustnie) w układzie naprzemiennym z 4 okresami leczenia, z udziałem 38 zdrowych uczestników. Letermowir nie wydłuża odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie nawet w dawce 960 mg podanej dożylnie, przy której osiągnięte stężenia w osoczu w przybliżeniu dwukrotnie przewyższały stężenia po podaniu dożylnie dawki 480 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli, seropozytywni względem CMV biorcy [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Badanie P001: Profilaktyka do 14. tygodnia (~100 dni) po HSCT

Aby ocenić stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki jako strategię zapobiegania zakażeniu lub chorobie CMV, skuteczność letermowiru oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P001) prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+] allogenicznego HSCT. Pacjentów losowo przydzielono do grup (w stosunku 2:1) otrzymujących letermowir albo w dawce 480 mg raz na dobę zmniejszonej do 240 mg, gdy jednocześnie przyjmowana była cyklosporyna, albo placebo. Randomizację stratyfikowano względem ośrodka badawczego i ryzyka reaktywacji CMV, które ustalano w momencie rozpoczęcia udziału pacjenta w badaniu (wysokie lub niskie). Leczenie letermowirem wdrażano po HSCT (dzień 0-28 po HSCT) i kontynuowano do 14. tygodnia po HSCT. Letermowir był podawany doustnie lub dożylnie w jednakowej dawce niezależnie od drogi podania. Pacjentów monitorowano pod kątem pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności do 24. tygodnia po HSCT, a następnie kontynuowano wizyty kontrolne do 48. tygodnia po HSCT.

Pacjentów obserwowano pod kątem DNA CMV co tydzień do 14. tygodnia po HSCT, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po HSCT, standardowe leczenie wyprzedzające CMV wdrażano, gdy CMV DNA-emia została uznana za istotną klinicznie. U pacjentów kontynuowano wizyty kontrolne do 48. tygodnia po HSCT.

Wśród 565 leczonych pacjentów, 373 pacjentów otrzymało letermowir (z czego 99 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie) i 192 otrzymało placebo (z czego 48 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie). Mediana czasu, który upłynął od przeszczepienia do rozpoczęcia terapii letermowirem, wynosiła 9 dni. U trzydziestu siedmiu procent (37%) pacjentów przeszczep był przyjęty w momencie rozpoczęcia badania. Mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 18 do 78 lat); 56 (15%) pacjentów miało 65 lat lub więcej; 58% stanowili mężczyźni; 82% osób było rasy białej; 10% osób było rasy żółtej; 2% osób było rasy czarnej lub pochodzenia Afrykańskiego; 7% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 50% pacjentów otrzymało leczenie mieloablacyjne, 52% otrzymywało cyklosporynę, a 42% – takrolimus. Do najczęstszych pierwotnych przyczyn przeszczepienia należały: ostra białaczka szpikowa (38%), zespół mieloblastyczny (15%) i chłoniak (13%). Dwanaście

procent (12%) pacjentów miało pozytywny wynik na obecność DNA CMV w momencie rozpoczęcia badania.

Na początku badania 31% uczestników znajdowało się w grupie wysokiego ryzyka reaktywacji wirusa, spełniając przynajmniej jeden z poniższych warunków: dawca spokrewniony (rodzeństwo) ze względu na ludzki antygen leukocytarny (ang. HLA, Human Leucocyte Antigen) z przynajmniej jedną niezgodnością w jednym z trzech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B lub -DR, dawca haploidentyczny; niespokrewniony dawca z przynajmniej jedną niezgodnością w jednym z czterech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; wykorzystanie krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych; wykorzystanie przeszczepów o zmniejszonej *ex vivo* zawartości limfocytów T; stopień 2 lub wyższy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, Graft Versus Host Disease), wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności istotnego klinicznie zakażenia CMV w badaniu P001 była częstość występowania CMV DNA-emii uzasadniającej leczenie wyprzedzające CMV (ang. PET) lub wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV. Zastosowano założenie nieukończone=niepowodzenie (założenie NC=F, ang. Non-Completer=Failure), w którym pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed 24. tygodniem po HSCT lub u których w 24. tygodniu po HSCT brakowało wyników, zostali uznani jako niepowodzenie.

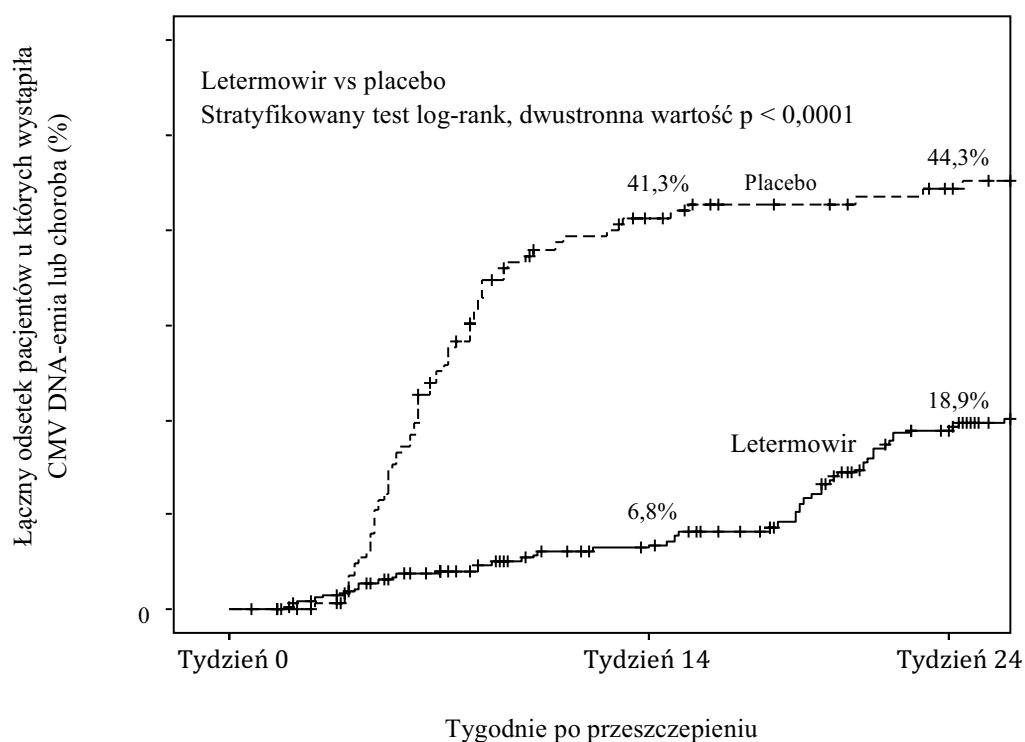
Jak przedstawiono w Tabeli 3, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego udowodniono wyższą skuteczność letermowiru w porównaniu z placebo. Oszacowana różnica w leczeniu wynosząca -23,5% była statystycznie istotna (jednostronna wartość $p < 0,0001$).

Tabela 3: Badanie P001: Wyniki skuteczności u biorców HSCT (założenie NC=F, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (Odsetek pacjentów, u których nie powiodła się profilaktyka do 24. tygodnia)	122 (37,5)	103 (60,6)
Przyczyny niepowodzeń [†]		
Istotne klinicznie zakażenie CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emia uzasadniająca wdrożenie PET przeciw CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Krańcowa choroba narządu spowodowana przez CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Zakończenie udziału w badaniu	56 (17,2)	27 (15,9)
Brak wyniku	9 (2,8)	5 (2,9)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względu na warstwy (Letermowir – Placebo) [§]		
Różnica (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Wartość p	< 0,0001	
[†] Kategorie niepowodzenia są wzajemnie wykluczone i oparte na hierarchii kategorii w wymienionej kolejności. [§] 95% CI i wartość p dla różnicy leczenia w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważona średnią harmoniczną wielkości próbki w ramieniu w każdej warstwie (wysokie lub niskie ryzyko). Dowodem na statystyczną istotność była jednostronna wartość $p \leq 0,0249$. FAS=populacja objęta pełną analizą; FAS obejmuje randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, wyklucza pacjentów z wykrywalnym DNA CMV na początku badania. Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie nieukończone=niepowodzenie (NC=F). Zgodnie z założeniem NC=F, niepowodzenie definiowano jako całkowita liczba pacjentów z istotnym klinicznie zakażeniem CMV lub przedwczesne zakończenie udziału w badaniu lub brak wyniku w okresie obejmującym wizytę w 24. tygodniu po przeszczepieniu. N=liczba pacjentów w każdej grupie leczonej. n (%)=liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii. Uwaga: Odsetek pacjentów z wykrywalnym DNA CMV w Dniu 1, u których wystąpiło klinicznie znaczące zakażenie CMV w grupie przyjmującej letermowir wynosił 64,6% (31/48) w porównaniu do 90,9% (20/22) w grupie przyjmującej placebo do 24. tygodnia po HSCT. Szacunkowa różnica (95% CI dla różnicy) wynosiła -26,1% (-45,9%, -6,3%), z nominalną jednostronną wartością $p < 0,0048$.		

Czynniki związane z CMV DNA-emią po 14. tygodniu po HSCT wśród pacjentów leczonych letermowirem obejmowały wysokie ryzyko reaktywacji CMV na początku badania, GVHD, stosowanie kortykosteroidów i negatywny pod względem CMV status serologiczny dawcy.

Rycina 1: Badanie P001: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas rozpoczęcia PET przeciw CMV lub wystąpienia krańcowej choroby narządu spowodowanej przez CMV w okresie 24 tygodni po przeszczepieniu u biorców HSCT (populacja FAS)

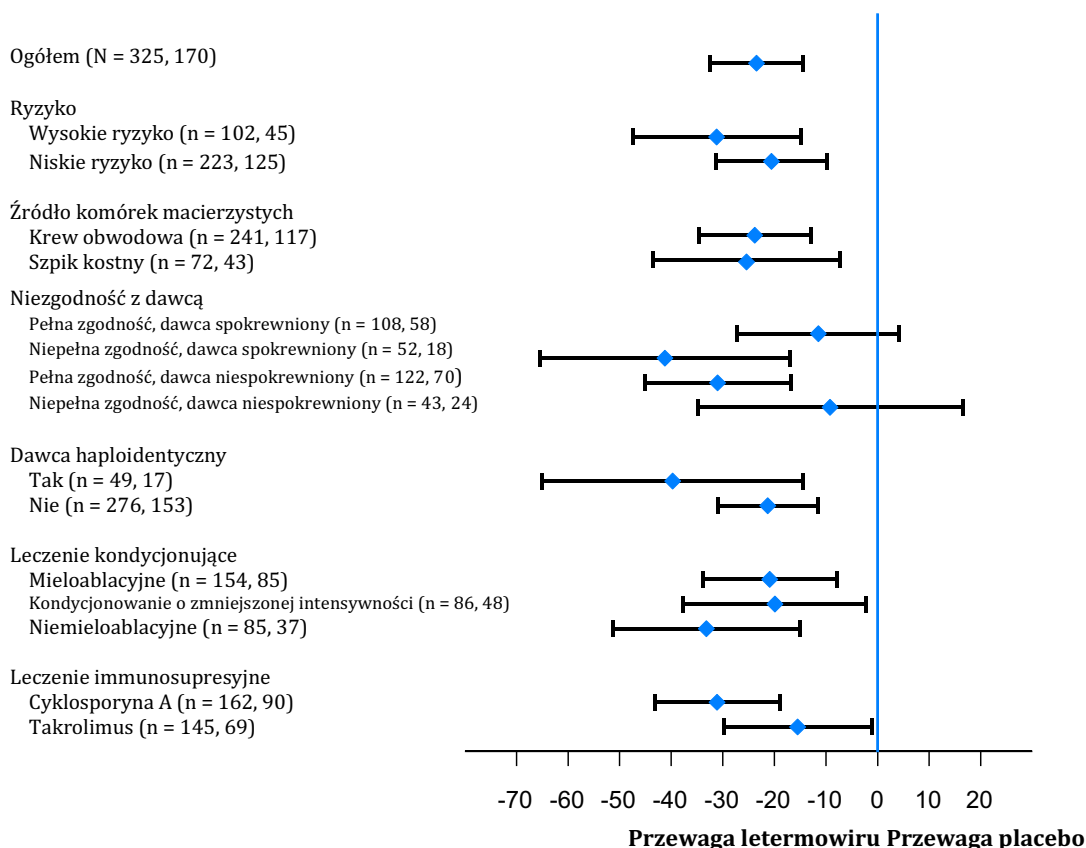


Liczba zagrożonych pacjentów			
- — Letermowir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania przypadków przyjęcia się przeszczepu lub czasu, w jakim je stwierdzono, między grupą przyjmującą produkt leczniczy PREVYMIS, a grupą przyjmującą placebo.

Letermowir wykazywał wyższą skuteczność w różnych podgrupach, w tym z niskim i z wysokim ryzykiem reaktywacji CMV, z różnymi rodzajami leczenia kondycjonującego i różnymi jednocześnie stosowanymi schematami leczenia immunosupresyjnego (patrz Rycina 2).

Rycina 2: Badanie P001: Wykres typu forest plot, ukazujący odsetek pacjentów w wybranych podgrupach, u których do 24. tygodnia po HSCT rozpoczęto PET przeciw CMV lub u których wystąpiła krańcowa choroba narządu (założenie NC=F, populacja FAS)



Różnica letermowir – placebo (%) i 95% CI

Założenie NC=F, nieukończone=niepowodzenie. Zgodnie z tym założeniem niepowodzenie było definiowane jako przedwczesne (przed 24. tygodniem) zakończenie udziału w badaniu lub brak wyniku w okresie obejmującym wizytę w 24. tygodniu po przeszczepieniu.

Badanie P040: Profilaktyka od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT
Skuteczność przedłużenia profilaktyki letermowirem od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT u pacjentów z ryzykiem późnego zakażenia i choroby CMV oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P040), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+] allogenicznego HSCT. Kwalifikujących się pacjentów, którzy ukończyli profilaktykę letermowirem do ~100 dni po HSCT, przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej letermowir lub placebo od 14. tygodnia do 28. tygodnia po HSCT. Pacjentów monitorowano do 28. tygodnia po HSCT pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności z kontynuacją obserwacji poza leczeniem do 48. tygodnia po HSCT.

Wśród 218 leczonych pacjentów, 144 pacjentów otrzymało letermowir i 74 otrzymało placebo. Mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: od 20 do 74 lat); 62% stanowili mężczyźni; 79% osób było rasy białej, 11% osób było rasy żółtej; 2% osób było rasy czarnej i 10% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. Do najczęstszych przyczyn przeszczepienia należały: ostra białaczka szpikowa (42%), ostra białaczka limfatyczna (15%) i zespół mielodysplastyczny (11%).

W momencie włączenia do badania, u wszystkich pacjentów występowały czynniki ryzyka późnego zakażenia i choroby CMV, przy czym u 64% występowały dwa lub więcej czynników ryzyka. Czynniki ryzyka obejmowały: dawcę spokrewnionego (rodzeństwo) ze względu na HLA z co najmniej jedną niezgodnością w jednym z trzech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B lub -DR, dawcę haploidentycznego; niespokrewnionego dawcę z co najmniej jedną niezgodnością w jednym

z czterech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; wykorzystanie krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych; wykorzystanie przeszczepów o zmniejszonej *ex vivo* zawartości limfocytów T; otrzymanie globuliny antytymocytowej; otrzymanie alemtuzumabu; stosowanie układowo prednizonu (lub jego odpowiednika) w dawce ≥ 1 mg/kg masy ciała na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniu P040 była częstość występowania istotnego klinicznie zakażenia CMV do 28. tygodnia po HSCT. Istotne klinicznie zakażenie CMV zdefiniowano jako wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV lub rozpoczęcie PET przeciw CMV w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV i stan kliniczny pacjenta. Zastosowano założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure), w którym pacjenci, u których rozwinęło się klinicznie istotne zakażenie CMV lub przedwcześnie przerwali udział w badaniu z powodu wiremii, zostali uznani jako niepowodzenia.

Jak przedstawiono w Tabeli 4, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego letermowir wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z placebo. Oszacowana różnica w leczeniu wynosząca -16,1% była statystycznie istotna (jednostronna wartość $p = 0,0005$). Skuteczność konsekwentnie faworyzowała letermowir w podgrupach w oparciu o charakterystykę pacjenta (wiek, płeć, rasa) i czynniki ryzyka późnego zakażenia i choroby CMV.

Tabela 4: Badanie P040: Wyniki skuteczności u biorców HSCT z ryzykiem późnego zakażenia i choroby CMV (założenie OF, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (~200 dni letermowir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dni letermowir) (N=74) n (%)
Niepowodzenia*	4 (2,8)	14 (18,9)
Istotne klinicznie zakażenie CMV do 28. tygodnia [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Rozpoczęcie PET w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Krańcowa choroba narządu spowodowana przez CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Zakończenie udziału w badaniu z powodu wiremii CMV przed 28. tygodniem	2 (1,4)	1 (1,4)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względę na warstwy (letermowir (~200 dni letermowir) – Placebo (~100 dni letermowir))[‡]		
Różnica (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Wartość p	0,0005	

* Kategorie niepowodzenia są wzajemnie wykluczone i oparte na hierarchii kategorii w wymienionej kolejności.

[†] Istotne klinicznie zakażenie CMV zdefiniowano jako wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV (udowodnione lub prawdopodobne) lub rozpoczęcie PET w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV i stan kliniczny pacjenta.

[‡] 95% CI i wartość p dla różnicy w leczeniu w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważoną średnią harmoniczną wielkości próbki w ramieniu w każdej warstwie (dawca haploidentyczny lub dawca niehaploidentyczny). Dowodem na statystyczną istotność była jednostronna wartość $p \leq 0,0249$.

Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF,

Observed Failure). Zgodnie z założeniem OF, niepowodzenie definiowano jako wszystkich pacjentów u których rozwinęło się istotne klinicznie zakażenie CMV lub przedwcześnie przerwali udział w badaniu z powodu wirerii CMV od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT.

N=liczba pacjentów w każdej grupie leczonej.

n (%)=liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii.

Badanie P002: *Dorośli seronegatywni względem CMV biorcy przeszczepu nerki od seropozytywnego względem CMV dawcy [D+/R-].*

Aby ocenić stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki jako strategię zapobiegania chorobie CMV u biorców przeszczepu nerki, skuteczność letermowiru oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P002), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywny komparator mającym na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności, u dorosłych biorców przeszczepu nerki z wysokim ryzykiem [D+/R-]. Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej letermowir lub walgancyklowir. Letermowir podawano jednocześnie z acyklowirem. Walgancyklowir podawano jednocześnie z placebo w połączeniu z acyklowirem. Randomizację stratyfikowano względem zastosowania lub niezastosowania wysoce cytotolitycznej immunoterapii przeciwlifocytowej podczas indukcji. Leczenie letermowirem lub walgancyklowirem rozpoczynano pomiędzy dniem 0 i dniem 7. po przeszczepieniu nerki i kontynuowano do 28. tygodnia (~200 dni) po przeszczepieniu. Pacjentów monitorowano do 52. tygodnia po przeszczepieniu.

Wśród 589 leczonych pacjentów, 292 pacjentów otrzymało letermowir i 297 otrzymało walgancyklowir. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres: od 18 do 82 lat); 72% stanowili mężczyźni; 84% osób było rasy białej, 2% osób było rasy żółtej; 9% osób było rasy czarnej i 17% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; 60% otrzymało nerkę od zmarłego dawcy. Do najczęstszych pierwotnych przyczyn przeszczepienia należały: wrodzona torbielowatość nerek (17%), nadciśnienie (16%) i cukrzyca/nefropatia cukrzycowa (14%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędom punktem końcowym skuteczności w badaniu P002 była częstość występowania choroby CMV (krajowe stadium choroby narządu spowodowane przez CMV lub zespół CMV, potwierdzony przez niezależną komisję orzekającą) do 52. tygodnia po przeszczepieniu. Zastosowano założenie OF, w którym pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu lub dla których brakowało danych w danym momencie, nie zostali uznani jako niepowodzenia.

Jak przedstawiono w Tabeli 5, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego letermowir wykazał co najmniej równoważność w porównaniu z walgancyklowirem.

Tabela 5: Badanie P002: Wyniki skuteczności u biorców przeszczepu nerki (założenie OF, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (N=289) n (%)	Walgancyklowir (N=297) n (%)
Choroba CMV* do 52. tygodnia	30 (10,4)	35 (11,8)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względu na warstwy (Letermowir-Walgancyklowir) [†] Różnica (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	
* Choroba CMV potwierdzona przez niezależną komisję orzekającą.		
[†] 95% CI dla różnic w leczeniu w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą		

skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważoną średnią harmoniczną wielkości próbek w ramieniu w każdej warstwie (zastosowania lub niezastosowania wysoce cytologicznej immunoterapii przeciwlifocytowej podczas indukcji).

‡ W oparciu o margines co najmniej równoważności wynoszący 10%, letermowir nie jest gorszy niż walgancyklowir.

Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure). Zgodnie z założeniem OF, pacjenci którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu, nie są uznani jako niepowodzenia.

Uwaga: Pacjentom przydzielonym losowo do grupy otrzymującej letermowir podano acyklowir w profilaktyce wirusa opryszczki pospolitej (ang. HSV, herpes simplex virus) i wirusa ospy wietrznej i półpaśca (ang. VZV, varicella zoster virus). Pacjentom przydzielonym losowo do grupy walgancyklowiru podano placebo w połączeniu z acyklowirem.

N=liczba pacjentów w każdej grupie leczonej.

n (%) = liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii.

Skuteczność była porównywalna we wszystkich podgrupach, włączając płeć, wiek, rasę, region oraz zastosowanie/niezastosowanie wysoce cytologicznej immunoterapii przeciwlifocytowej podczas indukcji.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego PREVYMIS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zakażeniu cytomegalowirusem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych pacjentów, właściwości farmakokinetyczne letermowiru określono po podaniu doustnym i dożylnym. Ekspozycja na letermowir wzrastała w stopniu większym niż proporcjonalny do dawki zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Mechanizm to prawdopodobnie nasycenie/autohamowanie OATP1B1/3). Właściwości farmakokinetyczne letermowiru określono także po podaniu doustnym i dożylnym u biorców HSCT (Tabela 6) oraz po podaniu doustnym u biorców przeszczepu nerki (Tabela 7).

Zdrowi pacjenci

Po doustnym podaniu letermowiru w dawce 480 mg raz na dobę, średnie geometryczne wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 71 500 ng•h/ml i 13 000 ng/ml.

Letermowir osiągał stan stacjonarny po 9–10 dniach; współczynnik kumulacji dla AUC wynosił 1,2, a dla C_{max} 1.

Biorcy HSCT

Wartość AUC letermowiru określono na podstawie danych otrzymanych w badaniu P001 III fazy za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych (patrz Tabela 6). Różnice w ekspozycji między poszczególnymi schematami leczenia nie są istotne klinicznie; w badaniu P001 skuteczność była na stałym poziomie niezależnie od odnotowanej ekspozycji.

Tabela 6: Wartości AUC (ng•h/ml) dla letermowiru u biorców HSCT

Schemat leczenia	Mediana (90% przedział predykcji)*
480 mg podanie doustne, bez cyklosporyny	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg podanie dożylne, bez cyklosporyny	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg podanie doustne, z cyklosporyną	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg podanie dożylne, z cyklosporyną	70 300 (46 200; 106 000)
* Prognozy post-hoc dla populacji na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, przeprowadzonej z wykorzystaniem danych z badań III fazy	

Biorcy przeszczepu nerki

Wartość AUC letermowiru określono na podstawie danych otrzymanych w badaniu P002 III fazy za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych (patrz Tabela 7). W badaniu P002 skuteczność była na stałym poziomie niezależnie od odnotowanej ekspozycji.

Tabela 7: Wartości AUC (ng•h/ml) dla letermowiru u biorców przeszczepu nerki

Schemat leczenia	Mediana (90% przedział predykcji)*
480 mg podanie doustne, bez cyklosporyny	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg podanie doustne, z cyklosporyną	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediany i 90% przedziały predykcji opierają się na symulacjach z wykorzystaniem populacyjnego modelu farmakokinetycznego badania III fazy ze zmiennością międzysobniczą. Uwaga: Nie badano farmakokinetyki letermowiru po podaniu dożylnym biorcom przeszczepu nerki; jednakże przewidywana wartość AUC po podaniu dożylnym jest podobna do przewidywanej w modelu wartości AUC po podaniu dożylnym u biorców HSCT (Tabela 6)	

Wchłanianie

Letermowir wchłaniał się szybko ze średnim czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącym od 1,5 do 3,0 godzin i stężenie zmniejszało się w sposób dwufazowy. U biorców HSCT biodostępność letermowiru po doustnym podaniu 480 mg raz na dobę bez cyklosporyny została oszacowana na około 35%. Międzyosobniczą zmienność biodostępności oszacowano na około 37%. U biorców przeszczepu nerki, biodostępność letermowiru oszacowano na około 60% przy podaniu doustnym letermowiru w dawce 480 mg raz na dobę bez cyklosporyny.

Wpływ cyklosporyny

U biorców HSCT jednoczesne przyjmowanie cyklosporyny zwiększało stężenie letermowiru w osoczu ze względu na zahamowanie OATP1B. Biodostępność letermowiru po doustnym podaniu pacjentom 240 mg raz na dobę jednocześnie z cyklosporyną została oszacowana na około 85%.

Jeśli letermowir jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną, zalecana dawka letermowiru wynosi 240 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Wpływ pokarmu

U osób zdrowych, jednoczesne spożycie standardowego posiłku bogatego w tłuszcze i wysoko kalorycznego oraz przyjęcie 480 mg letermowiru doustnie w pojedynczej dawce nie wpłynęło w żaden sposób na ogólne stężenie leku we krwi (AUC), a maksymalne stężenie letermowiru (C_{max}) zwiększyło się o około 30%. Letermowir może być przyjmowany doustnie niezależnie od pokarmu, tak jak w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacunkowa średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym u biorców HSCT wynosi 45,5 l.

Letermowir w dużym stopniu (98,2%) wiąże się w warunkach *in vitro* z ludzkimi białkami osocza, niezależnie od ocenianego zakresu stężeń (3 do 100 mg/l). Przy niższych stężeniach obserwowano pewne nasycenie. Oceniony *in vitro* współczynnik podziału krew/osocze dla letermowiru wynosi 0,56 i nie zależy od zakresu stężeń (0,1 do 10 mg/l).

W przedklinicznych badaniach dystrybucji letermowir był dystrybuowany do narządów i tkanek, a największe stężenie osiągał w przewodzie pokarmowym, drogach żółciowych i wątrobie. Małe stężenia letermowiru odnotowywano w mózgu.

Metabolizm

Letermowir w osoczu występuje przede wszystkim w postaci niezmienionej (96,6%). W osoczu nie wykryto żadnych istotnych metabolitów. Letermowir jest częściowo eliminowany poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A1/1A3.

Eliminacja

Średni pozorny okres półtrwania po podaniu zdrowym ochotnikom letermowiru w dawce 480 mg dożylnie wynosi około 12 godzin. Główne drogi eliminacji letermowiru to wydalenie z żółcią i bezpośrednia glukuronidacja. Ten proces zachodzi przy udziale transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1 i 3, po czym następuje glukuronidacja katalizowana przez UGT1A1/3.

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacunkowy klirens letermowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym 480 mg u biorców HSCT wynosi 4,84 l/h. Międzyosobniczą zmienność klirensu oszacowano na 24,6%.

Wydalenie

Po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie letermowiru, 93,3% promieniotwórczości wykryto w kale. Letermowir był wydany głównie z żółcią w postaci niezmienionej, jedynie niewielką część (6% dawki) stanowił acyloany metabolit sprzężony z kwasem glukuronowym. Acyloany metabolit sprzężony z kwasem glukuronowym jest niestabilny w kale. Wydalenie letermowiru z moczem było nieistotne (< 2% dawki).

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha, wynik 7-9) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik 10-15) zaburzeniami czynności wątroby, wartość AUC niezwiązanego letermowiru wynosiła około 81% i była 4-krotnie większa niż u zdrowych uczestników. Zmiany w stężeniu letermowiru u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie są istotne klinicznie.

Ocenia się, że u pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, stężenie niezwiązanego letermowiru we krwi może zwiększyć się w sposób znaczący (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badanie kliniczne w populacji osób z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi (wartość eGFR 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (wartość eGFR 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek, wartość AUC niezwiązanego letermowiru była odpowiednio około 115- i o 81% większa niż u zdrowych ochotników. Zmiany w stężeniu letermowiru związane z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są istotne klinicznie. Nie badano pacjentów z ESRD.

Po przeszczepieniu nerki (badanie P002)

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wartość AUC letermowiru była odpowiednio o około 12%, 27% i 35% większa u pacjentów z łagodnymi (wartość CrCl większa lub równa 60 do mniej niż 90 ml/min), umiarkowanymi (wartość CrCl większa lub równa 30 do mniej niż 60 ml/min) i ciężkimi (wartość CrCl większa lub równa 15 do mniej niż 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z wartością CrCl większą lub równą 90 ml/min. Zmiany te nie są uważane za istotne klinicznie.

Masa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów, szacunkowa wartość AUC letermowiru u pacjentów o masie ciała 80–100 kg jest o 18,7% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała 67 kg. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej u biorców przeszczepu nerki (badanie P002), szacunkowa wartość AUC letermowiru u pacjentów o masie ciała większej niż 80 kg jest o 26% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej 80 kg. Różnice te nie są istotne klinicznie.

Rasa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów, szacunkowa wartość AUC letermowiru u osób rasy żółtej jest o 33,2% większa niż u osób rasy białej. Różnica ta nie jest istotna klinicznie.

Płeć

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce letermowiru u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z populacyjnych analiz farmakokinetycznych wynika, że wiek pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę letermowiru. Nie jest wymagana modyfikacja dawki ze względu na wiek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Nieodwracalny toksyczny wpływ letermowiru na jądra stwierdzono jedynie u szczurów przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) ≥ 3 -krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki u ludzi (ZDL). Działanie toksyczne objawiało się poprzez degenerację kanalików nasiennych, oligospermie, obecność szczątków komórkowych w najądrzach, a także zmniejszoną masę jąder i najądrzy. Nie obserwowano toksycznego wpływu na jądra u szczurów przy ekspozycji (AUC) zbliżonej do tej osiągananej u ludzi po ZLD. Toksycznego wpływu na jądra nie zaobserwowano u myszy i małp przy największych badanych dawkach, przy których osiągnięto odpowiednio 4- i 2-krotnie większą ekspozycję niż u ludzi po ZDL. Znaczenie dla ludzi nie jest znane.

Wiadomo, że hydroksypropylobetadeks może wywoływać wakuolizację komórek w nerkach szczurów, jeśli zostanie podany dożylnie w dawkach większych niż 50 mg/kg mc. na dobę. Obserwowano wakuolizację komórek w nerkach szczurów, którym dożylnie podawano letermowir w preparacie zawierającym jako substancję pomocniczą hydroksypropylobetadeks, związek z grupy cyklodekstryn, w dawce 1500 mg/kg mc. na dobę.

Właściwości rakotwórcze

Sześciomiesięczne badanie oceniające właściwości rakotwórcze po podaniu doustnym na myszach transgenicznych RasH2 (ang. Tg.RasH2, RasH2 transgenic) nie wykazało dowodów na nowotworzenie istotne dla człowieka aż do największych badanych dawek odpowiednio 150 mg/kg mc. na dobę i 300 mg/kg mc. na dobę u samców i samic.

Właściwości mutagenne

Letermowir nie wykazywał właściwości genotoksycznych w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*, w tym w badaniach mutagenności na drobnoustrojach, aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz teście mikrojądrowym przeprowadzonym w warunkach *in vivo* na myszach.

Wpływ na układ rozrodczy

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach dotyczących wpływu leku na płodność i wczesny rozwój zarodka nie stwierdzono wpływu letermowiru na płodność samic. U samców szczurów przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) ≥ 3 -krotnie większej niż u ludzi po ZDL (patrz Toksyczność ogólna) zaobserwowano zmniejszone stężenie plemników, zmniejszoną ruchliwość plemników, a także zmniejszoną płodność.

U małp, którym podawano letermowir, na podstawie badania histopatologicznego, pomiaru wielkości jąder, analizy stężeń hormonów we krwi (hormon folikulotropowy, inhibina B i testosteron) oraz oceny spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) wykazano brak toksycznego wpływu na jądra przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) w przybliżeniu 2-krotnie większej niż u ludzi po ZDL.

Rozwój

U szczurów toksyczny wpływ na matkę (obejmujący między innymi zmniejszony przyrost masy) odnotowano po dawce 250 mg/kg mc. na dobę (AUC około 11-krotnie większe niż po ZDL); u potomstwa zaobserwowano zmniejszoną masę urodzeniową płodu z opóźnieniem rozwoju układu kostnego, lekko obrzęknięte płody, zwiększoną częstość występowania skróconej pępowiny oraz zmian i wad rozwojowych w obrębie kręgow, żeber i miednicy. Po dawce 50 mg/kg mc. na dobę (AUC około 2,5-krotnie większe niż po ZDL) nie zaobserwowano wpływu letermowiru na matkę ani na rozwój płodu.

U królików toksyczny wpływ na matkę (obejmujący między innymi zgony i poronienia) odnotowano po dawce 225 mg/kg mc. na dobę (AUC około 2-krotnie większe niż po ZDL); u potomstwa zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zmian i wad rozwojowych w obrębie kręgow i żeber.

W badaniu oceniającym wpływ leku na rozwój przed i po urodzeniu letermowir podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów. Nie zaobserwowano toksycznego wpływu na rozwój młodych nawet przy największej badanej dawce (AUC 2-krotnie większe niż po ZDL).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Powidon (E1201)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (tylko w tabletkach 480 mg) (E172)
Wosk Carnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie po 28x1 tabletek w blistrach perforowanych z Poliamidu/Aluminium/PVC-Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 sierpnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
PREVYMIS 480 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PREVYMIS 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 240 mg (12 ml w fiolce) letermowiru.
Każdy ml zawiera 20 mg letermowiru.

PREVYMIS 480 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 480 mg (24 ml w fiolce) letermowiru.
Każdy ml zawiera 20 mg letermowiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 23 mg (1 mmol) sodu w fiolce zawierającej 240 mg.
Ten produkt leczniczy zawiera 46 mg (2 mmol) sodu w fiolce zawierającej 480 mg.

Każda dawka 240 mg (fiolka 12 ml) produktu leczniczego zawiera 1800 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny).
Każda dawka 480 mg (fiolka 24 ml) produktu leczniczego zawiera 3600 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny).

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 4.2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)
Przezroczysty, bezbarwny płyn
pH między 7 a 8

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (ang. CMV, cytomegalovirus) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, haematopoietic stem cell transplant).

Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu chorobie CMV u dorosłych, seronegatywnych względem CMV, którzy otrzymali przeszczep nerki od seropozytywnego względem CMV dawcy [D+/R-].

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym PREVYMIS powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub przeszczepieniu nerki.

Dawkowanie

Produkt leczniczy PREVYMIS jest dostępny również w postaci doustnej (tabletki powlekane 240 mg i 480 mg).

PREVYMIS tabletki i koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji mogą być stosowane zamiennie według uznania lekarza, a modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS to 480 mg raz na dobę.

HSCT

Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć po HSCT. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepienia i nie później niż 28 dni po HSCT. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć przed przeszczepieniem lub po jego wykonaniu. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki należy kontynuować przez 100 dni po HSCT.

Przedłużone stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w celu profilaktyki powyżej 100 dni po HSCT może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS stosowanego przez okres dłuższy niż 200 dni.

Przeszczepienie nerki

Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i nie później niż 7 dni po przeszczepieniu nerki i kontynuować przez 200 dni po przeszczepieniu.

Modyfikacja dawki

Jeśli PREVYMIS jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2).

- Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.
- Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.
- Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać pacjentowi tak szybko, jak to możliwe. Jeśli powinna już zostać podana następna dawka, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i wrócić do normalnego schematu dawkowania. Nie należy podwajać następnej dawki ani podawać dawki większej niż zalecana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS ze względu na wiek (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS w przypadku łagodnych (klasa A w skali Childa-Pugha) do umiarkowanych (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeń czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek. Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) wymagających dializy lub niewymagających dializy. Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ESRD.

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera hydroksypropylobetadeks. Przewidywana ekspozycja kliniczna na hydroksypropylobetadeks przy dożylnym podawaniu letermowiru w dawce 480 mg wynosi około 3600 mg hydroksypropylobetadeksu na dobę. W badaniach z udziałem ludzi, w których letermowir podawany był dożylnie przez okres leczenia wynoszący do 47 dni, nie stwierdzono żadnych przypadków uszkodzenia nerek wywołanego przez hydroksypropylobetadeks. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min), którzy otrzymują PREVYMIS, może dojść do akumulacji hydroksypropylobetadeksu (patrz punkt 5.3). U takich pacjentów należy stale monitorować stężenie kreatyniny w osoczu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Wyłącznie do podania dożylnego.

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wymaga rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem.

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego PREVYMIS musi być podawany przez sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona. Nie należy podawać rozcieńczonego roztworu przez inny niż sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona.

PREVYMIS należy podawać jedynie w postaci wlewu dożylnego. Nie należy podawać produktu leczniczego PREVYMIS w postaci wstrzyknięcia lub bolusa dożylnego.

Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy PREVYMIS należy podać w trwającym około 60 minut wlewie dożylnym przez wklucie obwodowe lub centralne. Należy podać całą zawartość worka do wlewu dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z pimozydem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie z alkaloidami sporyszu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie z ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).
Jeśli letermowir jest podawany jednocześnie z cyklosporyną:
Jednoczesne przyjmowanie dabigatranu, atorwastatyny, symwastatyny, rozuwastatyny lub pitawastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwacja pod kątem DNA CMV u biorców HSCT

W badaniu III fazy (P001), bezpieczeństwo stosowania i skuteczność letermowiru określono u pacjentów HSCT z negatywnym wynikiem testu na obecność DNA CMV przed rozpoczęciem stosowania profilaktyki. Pacjentów monitorowano pod kątem DNA CMV co tydzień do 14. tygodnia po przeszczepieniu, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po przeszczepieniu. W przypadkach istotnej klinicznie CMV DNA-emii lub choroby, przerywano stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki i wdrażano standardowe leczenie wyprzedzające CMV (ang. PET, pre-emptive therapy) lub leczenie. U pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, a wynik testu na obecność DNA CMV wykonanego przed rozpoczęciem stosowania okazywał się być pozytywny, możliwe było kontynuowanie stosowania w ramach profilaktyki, o ile nie były spełnione kryteria wdrożenia PET (patrz punkt 5.1).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia działania terapeutycznego w wyniku interakcji z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i niektórych produktów leczniczych może spowodować wystąpienie znanych lub potencjalnie istotnych interakcji lekowych. Niektóre z nich mogą prowadzić do:

- możliwych istotnych klinicznie działań niepożądanych wskutek zwiększonej ekspozycji na stosowane jednocześnie produkty lecznicze lub letermowir.
- istotnego zmniejszenia stężenia stosowanego jednocześnie produktu leczniczego w osoczu, które może prowadzić do zmniejszonego działania terapeutycznego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego.

W Tabeli 1 zestawiono metody zapobiegania lub reagowania na znane lub potencjalnie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi, w tym zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Interakcje z lekami

Produkt leczniczy PREVYMIS należy stosować ostrożnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanyl, fentanyl i chinidyna), ponieważ jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia substratów CYP3A w osoczu. Zaleca się uważną obserwację i (lub) modyfikację dawki przyjmowanych jednocześnie substratów CYP3A (patrz punkt 4.5).

Przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru (patrz punkt 4.5) a także po zmianie drogi podawania letermowiru, zaleca się zwiększone monitorowanie stężeń cyklosporyny, takrolimusu, syrolimusu.

Letermowir jest umiarkowanym induktorem enzymów i transporterów. Indukcja może spowodować zmniejszenie stężeń w osoczu niektórych metabolizowanych i transportowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych (ang. TDM, therapeutic drug monitoring) worykonazolu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu.

Letermowir może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OATP1B1/3, takich jak wiele statyn (patrz punkt 4.5 i Tabela 1).

Podawanie przez sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może zawierać kilka związanych z produktem małych półprzezroczystych lub białych cząstek. Podawanie rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego PREVYMIS zawsze wymaga zastosowania sterylnego, wbudowanego filtra z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona, niezależnie od tego, czy cząstki związane z produktem są widoczne w fiolce czy w rozcieńczonym roztworze (patrz punkty 4.2 i 6.6).

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 23 mg (albo 1 mmol) sodu w fiolce 240 mg, co odpowiada 1,15% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ten produkt leczniczy zawiera 46 mg (albo 2 mmol) sodu w fiolce 480 mg, co odpowiada 2,30% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Cyklodekstryna

Ten produkt leczniczy zawiera 1800 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny) w 12 ml fiolce (dawka 240 mg).

Ten produkt leczniczy zawiera 3600 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny) w 24 ml fiolce (dawka 480 mg).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ogólne informacje dotyczące różnic w ekspozycji w różnych schematach stosowania letermowiru

- Szacowana ekspozycja na letermowir w osoczu różni się w zależności od stosowanego schematu podawania (patrz tabela w punkcie 5.2). W związku z tym konsekwencje kliniczne wynikające z interakcji letermowiru z innymi produktami leczniczymi, będą zależały od schematu stosowania letermowiru oraz tego, czy letermowir jest podawany jednocześnie z cyklosporyną, czy też nie.
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i letermowiru może prowadzić do silniej zaznaczonego wpływu lub dodatkowego oddziaływania na jednocześnie stosowane produkty lecznicze w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie letermowiru (patrz Tabela 1).

Wpływ innych produktów leczniczych na letermowir

Drogi eliminacji letermowiru *in vivo* to wydalanie z żółcią i glukuronidacja. Względne znaczenie tych szlaków nie jest znane. Obydwie drogi eliminacji uwzględniają aktywny wychwyt do hepatocytów zachodzący przy udziale transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1/3. Po wychwycie, zachodzi glukuronidacja letermowiru w której pośredniczy UGT1A1 i 3. Letermowir wydaje się również podlegać usuwaniu w wątrobie i jelicie za pośrednictwem glikoproteiny P (P-gp) i BCRP (patrz punkt 5.2).

Induktory enzymów i transporterów biorących udział w metabolizmie leków

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS (z cyklosporyną lub bez cyklosporyny) z silnymi i umiarkowanymi induktorami transporterów (np. glikoproteiny P) i (lub)

enzymów (np. UGT), ponieważ może to prowadzić do ekspozycji na letermowir poniżej wartości terapeutycznych (patrz Tabela 1).

- Przykładami silnych induktorów są: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfabutyna i fenobarbital.

- Przykładami umiarkowanych induktorów są: tiorydazyna, modafinil, rytonawir, lopinawir, efawirenz i etrawiryna.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny powodowało początkowe, nieznaczące klinicznie zwiększenie stężenia letermowiru w osoczu (w wyniku zahamowania aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P), a następnie znaczące klinicznie zmniejszenie stężenia letermowiru w osoczu (w wyniku zwiększenia aktywności glikoproteiny P i UGT) w przypadku dalszego jednoczesnego podawania ryfampicyny (patrz Tabela 1).

Dodatkowy wpływ innych produktów leczniczych na letermowir, istotny w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny

Inhibitory OATP1B1 lub 3

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów OATP1B1/3 może spowodować zwiększenie stężenia letermowiru w osoczu. Jeśli PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną (silnym inhibitorem OATP1B1/3), zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS wynosi 240 mg raz na dobę (patrz Tabela 1 oraz punkty 4.2 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania innych inhibitorów OATP1B1/3 jednocześnie z letermowirem w połączeniu z cyklosporyną.

- Przykładami inhibitorów OATP1B1 są: gemfibrozyl, erytromycyna, klarytromycyna oraz wiele inhibitorów proteazy (atazanawir, symeprewir).

Inhibitory glikoproteiny P/BCRP

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że letermowir jest substratem glikoproteiny P/BCRP. Zmiany stężeń letermowiru w osoczu spowodowane zahamowaniem glikoproteiny P/BCRP przez itrakonazol nie były istotne klinicznie.

Wpływ letermowiru na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze wydalone głównie w wyniku metabolizmu lub podlegające wpływowi aktywnego transportu

Ogólnie, letermowir w warunkach *in vivo* jest induktorem enzymów i transporterów. O ile specyficzny enzym lub transporter nie jest dodatkowo hamowany (patrz poniżej) należy oczekiwać indukcji. Z tego powodu letermowir potencjalnie może powodować zmniejszenie ekspozycji na produkt leczniczy w osoczu i być może zmniejszenie skuteczności podawanych jednocześnie produktów leczniczych wydzielanych głównie w wyniku metabolizmu lub aktywnego transportu.

Nasilenie działania indukcyjnego zależy od drogi podania letermowiru oraz tego, czy jednocześnie podawana jest cyklosporyna.

Pełnego działania indukcyjnego należy spodziewać się po 10-14 dniach stosowania letermowiru. Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego konkretnego produktu leczniczego podlegającego temu działaniu, będzie także wpływał na czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania na stężenie w osoczu.

W warunkach *in vitro* letermowir jest inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 i OAT3 w stężeniach odpowiednich dla warunków *in vivo*. Dostępne są badania w warunkach *in vivo*, w których oceniano wpływ netto na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3, a także na CYP2C19. Wpływ netto w warunkach *in vivo* na inne wymienione enzymy i transportery nie jest znany. Szczegółowe informacje zostały przedstawione poniżej.

Nie wiadomo, czy letermowir może wpływać na ekspozycję na piperacylinę z tazobaktamem, amfoterycynę B i mykafunginę. Nie badano potencjalnych interakcji między letermowirem a tymi produktami leczniczymi. Istnieje teoretyczne ryzyko zmniejszonej ekspozycji wynikającej z indukcji, ale nasilenie tego działania i w związku z tym znaczenie kliniczne są obecnie nieznane.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A

Letermowir w warunkach *in vivo* jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i midazolamu podawanego doustnie (substrat CYP3A) prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS może spowodować istotne klinicznie zwiększenie stężeń jednocześnie stosowanych substratów CYP3A w osoczu (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

- Przykładami takich produktów leczniczych są: niektóre leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), inhibitory reduktazy HMG-CoA i amiodaron (patrz Tabela 1). Pimozyd i alkaloidy sporyszu są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nasilenie działania hamującego CYP3A zależy od drogi podania letermowiru oraz tego, czy jednocześnie podawana jest cyklosporyna.

Ze względu na hamowanie zależne od czasu i jednoczesną indukcję, działanie hamujące enzymy netto może nie być osiągnięte do 10-14 dnia. Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego konkretnego produktu leczniczego podlegającego temu działaniu, będzie także wpływał na czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania na stężenie w osoczu. Po zakończeniu leczenia potrzeba około 10-14 dni do zaniku działania hamującego. Jeśli zostaje wprowadzone monitorowanie, jest ono zalecane przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru (patrz punkt 4.4), a także po zmianie drogi podawania letermowiru.

Produkty lecznicze transportowane przez OATP1B1/3

Letermowir jest inhibitorem transporterów OATP1B1/3. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS może spowodować istotne klinicznie zwiększenie stężeń w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych będących substratami OATP1B1/3.

- Przykładem takich produktów leczniczych są: leki z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, feksofenadyna, repaglinid i gliburyd (patrz Tabela 1). W przypadku schematu stosowania letermowiru bez cyklosporyny, działanie to jest bardziej nasilone w przypadku podania letermowiru drogą dożylną niż doustną.

Nasilenie działania hamującego wywołanego przez OATP1B1/3 na jednocześnie stosowane produkty lecznicze może być większe, jeśli produkt leczniczy PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną (silny inhibitor OATP1B1/3). Należy wziąć to pod uwagę w przypadku zmiany schematu stosowania letermowiru w trakcie leczenia z zastosowaniem substratu OATP1B1/3.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9 i (lub) CYP2C19

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS i worykonazolu (substrat CYP2C19) prowadzi do znaczącego zmniejszenia stężenia worykonazolu w osoczu, co wskazuje, że letermowir jest induktorem CYP2C19 oraz prawdopodobnie również CYP2C9. Letermowir może powodować zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 i (lub) CYP2C19, co potencjalnie może skutkować stężeniami poniżej wartości terapeutycznych.

- Przykładami takich produktów leczniczych są: warfaryna, worykonazol, diazepam, lanzoprazol, omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, tylidyna, tolbutamid (patrz Tabela 1).

Oczekuje się, że to działanie będzie mniej nasilone w przypadku doustnego stosowania letermowiru bez cyklosporyny niż w przypadku podania dożylnego letermowiru z cyklosporyną lub bez cyklosporyny, lub podania doustnego letermowiru z cyklosporyną. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku zmiany schematu stosowania letermowiru w trakcie leczenia z zastosowaniem substratu CYP2C9 lub CYP2C19. Patrz również powyżej, ogólna informacja dotycząca indukcji w odniesieniu do przedziałów czasowych interakcji.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8

Letermowir w warunkach *in vitro* hamuje CYP2C8, ale może również indukować CYP2C8 ze względu na swój potencjał do indukcji. Efekt netto w warunkach *in vivo* jest nieznany.

- Przykładem produktu leczniczego usuwanego głównie przy udziale CYP2C8 jest repaglinid (patrz Tabela 1). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania repaglinidu i letermowiru z cyklosporyną lub bez cyklosporyny.

Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Letermowir jest induktorem glikoproteiny P w jelicie. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS może powodować istotne klinicznie zmniejszenie stężeń w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w znaczącym stopniu transportowanych przez glikoproteinę P w jelicie, takich jak dabigatran i sofosbuvir.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2B6, UGT1A1 lub transportowane przez BCRP lub OATP2B1

Ogólnie, letermowir w warunkach *in vivo* jest induktorem, jednak w warunkach *in vitro* obserwowano również jego działanie hamujące na CYP2B6, UGT1A1, BCRP i OATP2B1. Efekt netto w warunkach *in vivo* nie jest znany. Z tego powodu stężenie w osoczu jednocześnie z letermowirem podawanych produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub transporterów może zwiększyć się lub zmniejszyć się. Może być zalecane dodatkowe monitorowanie; należy zapoznać się z drukami informacyjnymi danego produktu leczniczego.

- Przykładem produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2B6 jest: bupropion.
- Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez UGT1A1 są: raltegrawir i dolutegrawir.
- Przykładami produktów leczniczych transportowanych przez BCRP są: rozuwastatyna i sulfasalazyna.
- Przykładem produktu leczniczego transportowanego przez OATP2B1 jest celiprolol.

Produkty lecznicze transportowane przez nerkowe transportery OAT3

Wyniki badań w warunkach *in vitro* wskazują, że letermowir jest inhibitorem OAT3, w związku z tym letermowir może być również inhibitorem OAT3 w warunkach *in vivo*. Stężenia produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 mogą być zwiększone.

- Przykładami produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 są: cyprofloksacyna, tenofowir, imipenem i cylastyna.

Informacje ogólne

Jeśli dawka stosowanych jednocześnie produktów leczniczych została zmieniona z powodu przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS, należy powrócić do początkowej dawki po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS. Dostosowanie dawki może być również konieczne w przypadku zmiany drogi podania lub zmiany leku immunosupresyjnego.

W Tabeli 1 zestawiono potwierdzone lub potencjalnie istotne klinicznie interakcje produktów leczniczych. Opisane interakcje z innymi produktami leczniczymi zostały potwierdzone w badaniach produktu leczniczego PREVYMIS lub przewiduje się, że mogą wystąpić w przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tabela 1: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawki. Należy zauważyć, że tabela ta nie jest wyczerpująca i przedstawia przykłady znaczących klinicznie interakcji. Należy zapoznać się również z ogólną informacją dotyczącą interakcji lekowych powyżej.

O ile nie określono inaczej, badania dotyczące interakcji przeprowadzono z zastosowaniem letermowiru podawanego doustnie bez cyklosporyny. Należy zwrócić uwagę, że potencjał interakcji i konsekwencje kliniczne mogą być różne zależnie od tego, czy letermowir podawany jest doustnie czy dożylnie, oraz czy podaje się jednocześnie cyklosporynę. W przypadku zmiany drogi podania lub zmiany leku immunosupresyjnego, należy ponownie zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi jednocześnie podawanych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Antybiotyki		
naftcylicyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Naftcylicyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i naftcylicyny.
Leki przeciwgrzybicze		
flukonazol (dawka pojedyncza 400 mg)/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermowir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w stanie stacjonarnym. Przewidywane: ↔ flukonazol ↔ letermowir	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
itrakonazol (200 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermowir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
pozakonazol [‡] (dawka pojedyncza 300 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ pozakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
worykonazol [‡] (200 mg dwa razy na dobę)/ letermowir (480 mg na dobę)	↓ worykonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (zwiększenie aktywności CYP2C9/19)	Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych worykonazolu przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podawania letermowiru lub leku immunosupresyjnego.
Leki przeciwpłatkowe		
ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Ryfabutyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfabutyny.
ryfampicyna		Ryfampicyna podawana w dawkach wielokrotnych powoduje zmniejszenie stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfampicyny.
(dawka pojedyncza 600 mg doustnie/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)	↔ letermowir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	
(dawka pojedyncza 600 mg dożylnie/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)	↔ letermowir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	
(600 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↓ letermowir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Połączenie zahamowania aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P oraz zwiększenia aktywności glikoproteiny P/UGT)	
(600 mg raz na dobę doustnie (24 godziny po podaniu ryfampicyny)) [§] / letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↓ letermowir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki przeciwpsychotyczne		
tiorydazyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Tiorydazyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i tiorydazyny.
Antagoniści receptorów endotelinowych		
bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Bozentan może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i bozentanu.
Leki przeciwwirusowe		
acyklowir [‡] (dawka pojedyncza 400 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ acyklowir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
walacyklowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ walacyklowir	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Preparaty ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Ziele dziurawca zwyczajnego może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego PREVYMIS i ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane.
Produkty lecznicze przeciw HIV		
efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT) ↑ lub ↓ efawirenz (zahamowanie lub zwiększenie aktywności CYP2B6)	Efawirenz może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i efawirenz.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
etrawiryna, newirapina, rytonawir, lopinawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Te leki przeciwwirusowe mogą zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z tymi lekami przeciwwirusowymi.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
atorwastatyna [‡] (dawka pojedyncza 20 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ atorwastatyna AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zahamowanie aktywności CYP3A, OATP1B1/3)	Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS, dawka atorwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę [#] . Chociaż nie zostało to przebadane, gdy produkt leczniczy PREVYMIS podawany jest jednocześnie z cyklosporyną, oczekuje się, że nasilenie zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu będzie większe niż w przypadku podawania jedynie z produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane.
symwastatyna, pitawastatyna, rozuwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ inhibitory reduktazy HMG-CoA (zahamowanie aktywności CYP3A, OATP1B1/3)	Letermowir może znacząco zwiększać stężenia tych statyn w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z samym produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, stosowanie tych statyn jest przeciwwskazane.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
fluwastatyna, prawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ inhibitory reduktazy HMG-CoA (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) BCRP)	Letermowir może zwiększać stężenia statyn w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z tymi statynami, może być konieczne zmniejszenie dawki statyny [#] . Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie zaleca się stosowania prawastatyny, oraz może być konieczne zmniejszenie dawki fluwastatyny [#] . Należy uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak miopatia.
Leki immunosupresyjne		
cyklosporyna (dawka pojedyncza 50 mg)/ letermowir (240 mg na dobę)	↑ cyklosporyna AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zahamowanie aktywności CYP3A)	Jeśli produkt leczniczy PREVYMIS jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.1).
cyklosporyna (dawka pojedyncza 200 mg)/ letermowir (240 mg na dobę)	↑ letermowir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3)	W czasie przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie cyklosporyny we krwi pełnej, a dawkę cyklosporyny należy odpowiednio zmodyfikować [#] .
mykofenolan mofetylu (dawka pojedyncza 1 g)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ kwas mykofenolowy AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermowir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
syrolimus [‡] (dawka pojedyncza 2 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ syrolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06) (zahamowanie aktywności CYP3A) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie syrolimusu we krwi pełnej, a dawkę syrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#]. Zaleca się częste monitorowanie stężeń syrolimusu w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia jednoczesnego podawania cyklosporyny z produktem leczniczym PREVYMIS. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania syrolimusu z cyklosporyną należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego syrolimus. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nasilenie zwiększenia stężeń syrolimusu może być większe niż w przypadku stosowania samego produktu leczniczego PREVYMIS.
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86) (zahamowanie aktywności CYP3A)	W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie takrolimusu we krwi pełnej, a dawkę takrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#].
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (80 mg dwa razy na dobę)	↔ letermowir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1)	

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Doustne środki antykoncepcyjne		
etynyloestradiol (EE) (0,03 mg) / lewonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) dawka pojedyncza/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ 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)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Inne działające ogólnoustrojowo doustne, steroidowe środki antykoncepcyjne	Ryzyko ↓ steroidowych środków antykoncepcyjnych	Letermowir może zmniejszać stężenia innych doustnych, steroidowych środków antykoncepcyjnych w osoczu i w ten sposób wpływać na ich skuteczność. W celu zapewnienia właściwego działania antykoncepcyjnego doustnych środków antykoncepcyjnych, należy wybierać produkty lecznicze zawierające EE i LNG.
Leki przeciwcukrzycowe		
repaglinid	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ lub ↓ repaglinid (zwiększenie aktywności CYP2C8, zahamowanie aktywności CYP2C8 i OATP1B)	Letermowir może zwiększać lub zmniejszać stężenia repaglinidu w osoczu (wpływ netto nie jest znany). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, oczekuje się, że stężenia repaglinidu w osoczu zwiększą się w wyniku dodatkowego hamowania aktywności OATP1B przez cyklosporynę. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania [#] .
gliburyd	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ gliburyd (zahamowanie aktywności OATP1B1/3, zahamowanie aktywności CYP3A, zwiększenie aktywności CYP2C9)	Letermowir może zwiększać stężenia gliburydu w osoczu. Zaleca się częste monitorowanie stężeń glukozy w czasie pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia lub zakończenia stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podania letermowiru. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego gliburyd.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki przeciwpadaczkowe (patrz również informacja ogólna)		
karbamazepina, fenobarbital	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Karbamazepina lub fenobarbital mogą zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i karbamazepiny lub fenobarbitalu.
fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT) ↓ fenytoina (zwiększenie aktywności CYP2C9/19)	Fenytoina może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Letermowir może zmniejszać stężenia fenytoiny w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i fenytoiny.
Doustne leki przeciwzakrzepowe		
warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ warfaryna (zwiększenie aktywności CYP2C9)	Letermowir może zmniejszać stężenia warfaryny w osoczu. Zaleca się częste monitorowanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR, International Normalised Ratio), gdy warfaryna jest stosowana jednocześnie z produktem leczniczym PREVYMIS [#] . Zaleca się monitorowanie w czasie pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia lub zakończenia stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podania letermowiru lub leku immunosupresyjnego.
dabigatran	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dabigatran (zwiększenie aktywności glikoproteiny P w jelicie)	Letermowir może zmniejszać stężenia dabigatranu w osoczu oraz zmniejszać skuteczność dabigatranu. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki uspokajające		
midazolam (dawka pojedyncza 1 mg dożylnie)/ letermowir (240 mg raz na dobę doustnie)	↑ midazolam dożylnie: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	W czasie jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z midazolamem, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pod kątem depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu [#] . Zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu może być większe w przypadku doustnego podawania midazolamu z letermowirem w dawce klinicznej niż w przypadku podawania letermowiru w dawce badanej.
midazolam (dawka pojedyncza 2 mg doustnie)/ letermowir (240 mg raz na dobę doustnie)	doustnie: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zahamowanie aktywności CYP3A)	
Agoniści receptorów opioidowych		
Przykłady: alfentanył, fentanył	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ leki opioidowe metabolizowane przez CYP3A (zahamowanie aktywności CYP3A)	Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych związanych z tą grupą produktów leczniczych. Może być konieczna modyfikacja dawki leków opioidowych metabolizowanych przez CYP3A [#] (patrz punkt 4.4). Obserwację zaleca się również w przypadku zmiany drogi podania. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, oczekuje się, że nasilenie zwiększenia stężeń leków opioidowych metabolizowanych przez CYP3A w osoczu będzie większe. W czasie jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną i alfentanyłu lub fentanyłu, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pod kątem depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi odpowiedniego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwartmienne		
amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ amiodaron (głównie zahamowanie aktywności CYP3A i zahamowanie lub zwiększenie aktywności CYP2C8)	Letermowir może zwiększać stężenia amiodaronu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych związanych z amiodaronem. Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem leczniczym PREVYMIS należy regularnie monitorować stężenia amiodaronu [#] .

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
chinidyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ chinidyna (zahamowanie aktywności CYP3A)	Letermowir może zwiększać stężenia chinidyny w osoczu. Podczas stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z chinidyną zaleca się ścisłą obserwację kliniczną. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi odpowiedniego produktu leczniczego [#] .
Leki działające na układ sercowo-naczyniowy		
digoksyna [*] (dawka pojedyncza 0,5 mg)/ letermowir (240 mg dwa razy na dobę)	↔ digoksyna AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (zwiększenie aktywności glikoproteiny P)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Inhibitory pompy protonowej		
omeprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ omeprazol (zwiększenie aktywności CYP2C19) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	Letermowir może zmniejszać stężenia substratów CYP2C19 w osoczu. Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki.
pantoprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ pantoprazol (prawdopodobnie przez zwiększenie aktywności CYP2C19) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir	Letermowir może zmniejszać stężenia substratów CYP2C19 w osoczu. Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki utrzymujące czujność		
modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Modafinil może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i modafinilu.
*Ta tabela nie obejmuje wszystkich możliwych interakcji. [†] ↓ =zmniejszenie, ↑=zwiększenie ↔ =brak klinicznie istotnej zmiany [‡] Badanie dotyczące jedynie wpływu letermowiru na przyjmowany jednocześnie produkt leczniczy. [§] Dane te dotyczą wpływu ryfampicyny na letermowir 24 godziny po podaniu końcowej dawki ryfampicyny. [#] Szczegółowe informacje zawierają charakterystyki odpowiednich produktów leczniczych.		

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania letermowiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREVYMIS w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letermowir przenika do mleka ludzkiego.

Dostępne z badań na zwierzętach dane farmakodynamiczne/toksikologiczne wskazują, że letermowir przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego PREVYMIS biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność samic szczurów. U samców szczurów zaobserwowano nieodwracalny toksyczny wpływ na jądra i zaburzenia płodności, jednak nie stwierdzono ich u samców myszy lub małp.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREVYMIS może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów w czasie stosowania produktu leczniczego PREVYMIS zgłaszano

zmęczenie i zawroty głowy, co może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego PREVYMIS oceniono w trzech badaniach klinicznych III fazy.

HSCT

W badaniu P001, 565 biorców HSCT przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS lub placebo do 14. tygodnia po przeszczepieniu i obserwowano ich pod kątem bezpieczeństwa do 24. tygodnia po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły co najmniej u 1% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy PREVYMIS, i występującymi częściej niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności (7,2%), biegunka (2,4%) i wymioty (1,9%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, które były przyczyną zakończenia przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS należały: nudności (1,6%), wymioty (0,8%) i ból brzucha (0,5%).

W badaniu P040, 218 biorców HSCT przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS lub placebo od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT i obserwowano ich pod kątem bezpieczeństwa do 48. tygodnia po HSCT (patrz punkt 5.1). Zgłaszane działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego PREVYMIS scharakteryzowanym w badaniu P001.

Przeszczepienie nerki

W badaniu P002, 292 biorców przeszczepu nerki przyjmowało produkt leczniczy PREVYMIS do 28. tygodnia (~200 dni) po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy PREVYMIS w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone dla produktu leczniczego PREVYMIS

Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często	zmniejszony apetyt
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	zaburzenia smaku, ból głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności, biegunka, wymioty
Niezbyt często	ból brzucha
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	zmęczenie, obrzęk obwodowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu leczniczego PREVYMIS u ludzi. W badaniach klinicznych I fazy, 86 zdrowym uczestnikom podawano produkt leczniczy PREVYMIS w dawkach od 720 mg na dobę do 1440 mg na dobę przez okres do 14 dni. Profil działań niepożądanych był zbliżony do profilu uzyskanego przy dawce 480 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum przy przedawkowaniu produktu leczniczego PREVYMIS. W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Nie wiadomo, czy dializa usuwa znaczącą ilość produktu leczniczego PREVYMIS z układu krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX18

Mechanizm działania

Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermowir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.

Działanie przeciwwirusowe

Średnia wartość EC_{50} dla letermowiru w odniesieniu do licznych klinicznych izolatów CMV w modelu infekcji hodowli komórkowych wynosiła 2,1 nM (zakres od 0,7 nM do 6,1 nM, n=74).

Oporność wirusa

W hodowli komórkowej

Geny UL51, UL56 i UL89 CMV kodują podjednostki terminazy DNA CMV. Mutanty CMV ze zmniejszoną wrażliwością na letermowir potwierdzono w hodowli komórkowej. Wartości EC_{50} dla rekombinowanych mutantów CMV, u których doszło do substytucji w obrębie pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), oraz pUL89 (N320H, D344E) były od 1,6- do < 10-krotnie większe niż dla referencyjnych wirusów typu dzikiego; substytucje te prawdopodobnie nie są istotne klinicznie. Wartości EC_{50} dla rekombinowanych mutantów CMV, u których doszło do substytucji A95V w obrębie pUL51 lub substytucji N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T w obrębie pUL56, były od 10- do 9 300-krotnie większe niż dla referencyjnych wirusów typu dzikiego; niektóre z tych substytucji zaobserwowano u pacjentów, u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem w badaniach klinicznych (patrz poniżej).

W badaniach klinicznych

W badaniu fazy IIb oceniającym letermowir w dawkach 60, 120 lub 240 mg na dobę lub placebo, prowadzonym przez 84 dni z udziałem 131 biorców HSCT, przeprowadzono sekwencjonowanie DNA wybranego regionu UL56 (aminokwasy 231 do 369) z próbek pobranych od 12 pacjentów leczonych letermowirem, u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem i od których możliwe było pobranie próbek do badań. U jednego pacjenta (otrzymującego dawkę 60 mg na dobę) wykryto wariant genotypu wirusa opornego na letermowir (V236M).

W badaniu III fazy (P001) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL56 i UL89 z próbek pobranych od 40 pacjentów leczonych letermowirem, objętych pełną analizą (ang. FAS, Full Analysis Set), u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem i od których możliwe było pobranie próbek do badań. U dwóch pacjentów wykryto warianty genotypu wirusa opornego na letermowir, w obu przypadkach do substytucji doszło w obrębie pUL56. U jednego pacjenta stwierdzono substytucję V236M, a u drugiego substytucję E237G. Z kolei u jednego dodatkowego pacjenta z wykrywalnym DNA CMV na początku badania (w związku z czym nie włączono go do populacji objętej pełną analizą) wykryto substytucje C325W i R369T w obrębie pUL56 po odstawieniu letermowiru.

W badaniu III fazy (P040) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL51, UL56 i UL89 z próbek pobranych od 32 pacjentów (bez względu na grupę leczoną), u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem lub którzy wcześniej przegrali leczenie z powodu wirerii CMV. Nie wykryto substytucji związanych z opornością na letermowir powyżej zwalidowanej granicy badania wynoszącej 5%.

W badaniu III fazy (P002) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL51, UL56 i UL89 z próbek pobranych od 52 pacjentów leczonych letermowirem, u których wystąpiła choroba CMV lub którzy wcześniej przegrali leczenie z powodu wirerii CMV. Nie wykryto substytucji związanych z opornością na letermowir powyżej zwalidowanej granicy badania wynoszącej 5%.

Oporność krzyżowa

Występowanie oporności krzyżowej z produktami leczniczymi o innym mechanizmie działania jest mało prawdopodobne. Letermowir wykazuje pełną aktywność przeciwko populacjom wirusa, w których wystąpiły substytucje nadające im oporność na inhibitory polimerazy DNA CMV

(gancyklowir, cydofowir i foscarnet). Panel rekombinowanych szczepów CMV z substytucjami nadającymi oporność na letermowir wykazywał pełną wrażliwość na cydofowir, foscarnet i gancyklowir, z wyjątkiem rekombinowanego szczepu z substytucją E237G w obrębie pUL56, która powoduje 2,1-krotne zmniejszenie wrażliwości na gancyklowir w porównaniu z wirusem typu dzikiego.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ letermowiru w dawkach do 960 mg podawanych dożylnie na długość odstępu QTc oceniono w randomizowanym badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej (Thorough QT Trial), z kontrolą placebo i lekiem porównawczym (moksyflokscyna w dawce 400 mg podawana doustnie) w układzie naprzemiennym z 4 okresami leczenia, z udziałem 38 zdrowych uczestników. Letermowir nie wydłuża odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie nawet w dawce 960 mg podanej dożylnie, przy której osiągnięte stężenia w osoczu w przybliżeniu dwukrotnie przewyższały stężenia po podaniu dożylnie dawki 480 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli, seropozytywni względem CMV biorcy [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Badanie P001: Profilaktyka do 14. tygodnia (~100 dni) po HSCT

Aby ocenić stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki jako strategię zapobiegania zakażeniu lub chorobie CMV, skuteczność letermowiru oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P001) prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+] allogenicznego HSCT. Pacjentów losowo przydzielono do grup (w stosunku 2:1) otrzymujących letermowir albo w dawce 480 mg raz na dobę zmniejszonej do 240 mg, gdy jednocześnie przyjmowana była cyklosporyna, albo placebo. Randomizację stratyfikowano względem ośrodka badawczego i ryzyka reaktywacji CMV, które ustalano w momencie rozpoczęcia udziału pacjenta w badaniu (wysokie lub niskie). Leczenie letermowirem wdrażano po HSCT (dzień 0-28 po HSCT) i kontynuowano do 14. tygodnia po HSCT. Letermowir był podawany doustnie lub dożylnie w jednakowej dawce niezależnie od drogi podania. Pacjentów monitorowano pod kątem pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności do 24. tygodnia po HSCT, a następnie kontynuowano wizyty kontrolne do 48. tygodnia po HSCT.

Pacjentów obserwowano pod kątem DNA CMV co tydzień do 14. tygodnia po HSCT, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po HSCT, standardowe leczenie wyprzedzające CMV wdrażano, gdy CMV DNA-emia została uznana za istotną klinicznie. U pacjentów kontynuowano wizyty kontrolne do 48. tygodnia po HSCT.

Wśród 565 leczonych pacjentów, 373 pacjentów otrzymało letermowir (z czego 99 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie) i 192 otrzymało placebo (z czego 48 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie). Mediana czasu, który upłynął od przeszczepienia do rozpoczęcia terapii letermowirem, wynosiła 9 dni. U trzydziestu siedmiu procent (37%) pacjentów przeszczep był przyjęty w momencie rozpoczęcia badania. Mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 18 do 78 lat); 56 (15%) pacjentów miało 65 lat lub więcej; 58% stanowili mężczyźni; 82% osób było rasy białej; 10% osób było rasy żółtej; 2% osób było rasy czarnej lub pochodzenia Afrykańskiego; 7% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 50% pacjentów otrzymało leczenie mieloablacyjne, 52% otrzymywało cyklosporynę, a 42% – takrolimus. Do najczęstszych pierwotnych przyczyn przeszczepienia należały: ostra białaczka szpikowa (38%), zespół mieloblastyczny (15%) i chłoniak (13%). Dwanaście procent (12%) pacjentów miało pozytywny wynik na obecność DNA CMV w momencie rozpoczęcia badania.

Na początku badania 31% uczestników znajdowało się w grupie wysokiego ryzyka reaktywacji wirusa, spełniając przynajmniej jeden z poniższych warunków: dawca spokrewniony (rodzeństwo) ze względu na ludzki antygen leukocytarny (ang. HLA, Human Leucocyte Antigen) z przynajmniej jedną

niezgodnością w jednym z trzech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B lub -DR, dawca haploidentyczny; niespokrewniony dawca z przynajmniej jedną niezgodnością w jednym z czterech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; wykorzystanie krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych; wykorzystanie przeszczepów o zmniejszonej *ex vivo* zawartości limfocytów T; stopień 2 lub wyższy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, Graft Versus Host Disease), wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności istotnego klinicznie zakażenia CMV w badaniu P001 była częstość występowania CMV DNA-emii uzasadniającej leczenie wyprzedzające CMV (ang. PET) lub wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV.

Zastosowano założenie nieukończone=niepowodzenie (założenie NC=F, ang. Non-Completer=Failure), w którym pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed 24. tygodniem po HSCT lub u których w 24. tygodniu po HSCT brakowało wyników, zostali uznani jako niepowodzenie.

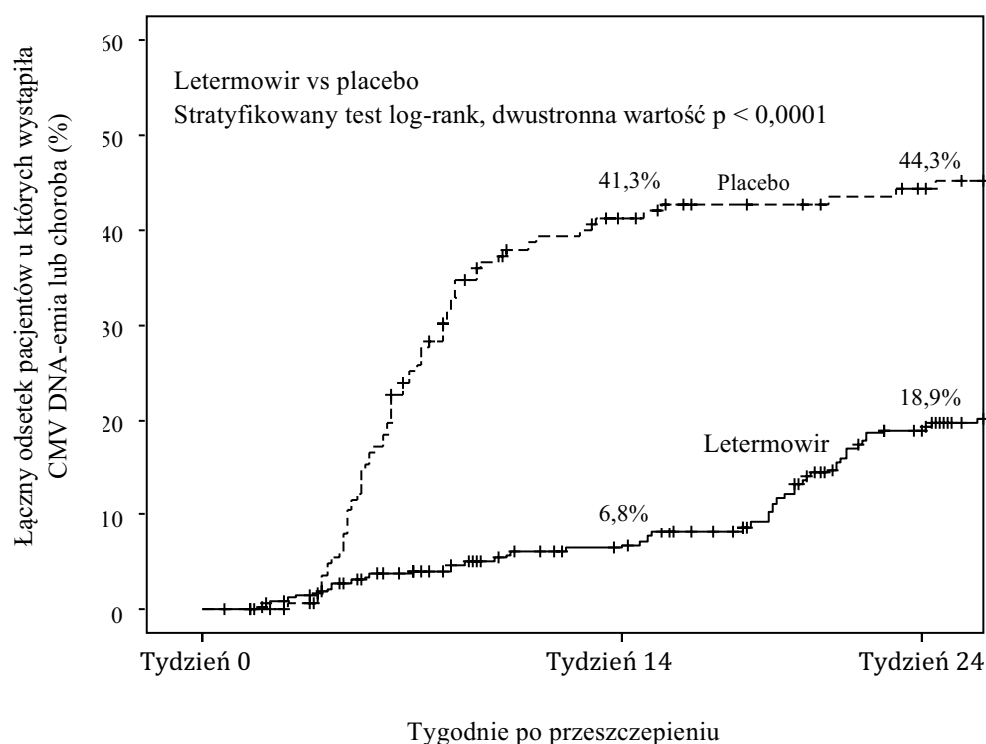
Jak przedstawiono w Tabeli 3, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego udowodniono wyższą skuteczność letermowiru w porównaniu z placebo. Oszacowana różnica w leczeniu wynosząca -23,5% była statystycznie istotna (jednostronna wartość $p < 0,0001$).

Tabela 3: Badanie P001: Wyniki skuteczności u biorców HSCT (założenie NC=F, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (Odsetek pacjentów, u których nie powiodła się profilaktyka do 24. tygodnia)	122 (37,5)	103 (60,6)
Przyczyny niepowodzeń [†]		
Istotne klinicznie zakażenie CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emia uzasadniająca wdrożenie PET przeciw CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Krańcowa choroba narządu spowodowana przez CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Zakończenie udziału w badaniu	56 (17,2)	27 (15,9)
Brak wyniku	9 (2,8)	5 (2,9)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względu na warstwy (Letermowir – Placebo) [§]		
Różnica (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Wartość p	< 0,0001	
[†] Kategorie niepowodzenia są wzajemnie wykluczone i oparte na hierarchii kategorii w wymienionej kolejności. [§] 95% CI i wartość p dla różnicy leczenia w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważona średnią harmoniczną wielkości próbki w ramieniu w każdej warstwie (wysokie lub niskie ryzyko). Dowodem na statystyczną istotność była jednostronna wartość $p \leq 0,0249$. FAS=populacja objęta pełną analizą; FAS obejmuje randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, wyklucza pacjentów z wykrywalnym DNA CMV na początku badania. Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie nieukończone=niepowodzenie (NC=F). Zgodnie z założeniem NC=F, niepowodzenie definiowano jako całkowita liczba pacjentów z istotnym klinicznie zakażeniem CMV lub przedwczesne zakończenie udziału w badaniu lub brak wyniku w okresie obejmującym wizytę w 24. tygodniu po przeszczepieniu. N=liczba pacjentów w każdej grupie leczonej. n (%)=liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii. Uwaga: Odsetek pacjentów z wykrywalnym DNA CMV w Dniu 1, u których wystąpiło klinicznie znaczące zakażenie CMV w grupie przyjmującej letermowir wynosił 64,6% (31/48) w porównaniu do 90,9% (20/22) w grupie przyjmującej placebo do 24. tygodnia po HSCT. Szacunkowa różnica (95% CI dla różnicy) wynosiła -26,1% (-45,9%, -6,3%), z nominalną jednostronną wartością $p < 0,0048$.		

Czynniki związane z CMV DNA-emią po 14. tygodniu po HSCT wśród pacjentów leczonych letermowirem obejmowały wysokie ryzyko reaktywacji CMV na początku badania, GVHD, stosowanie kortykosteroidów i negatywny pod względem CMV status serologiczny dawcy.

Rycina 1: Badanie P001: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas rozpoczęcia PET przeciw CMV lub wystąpienia krańcowej choroby narządu spowodowanej przez CMV w okresie 24 tygodni po przeszczepieniu u biorców HSCT (populacja FAS)

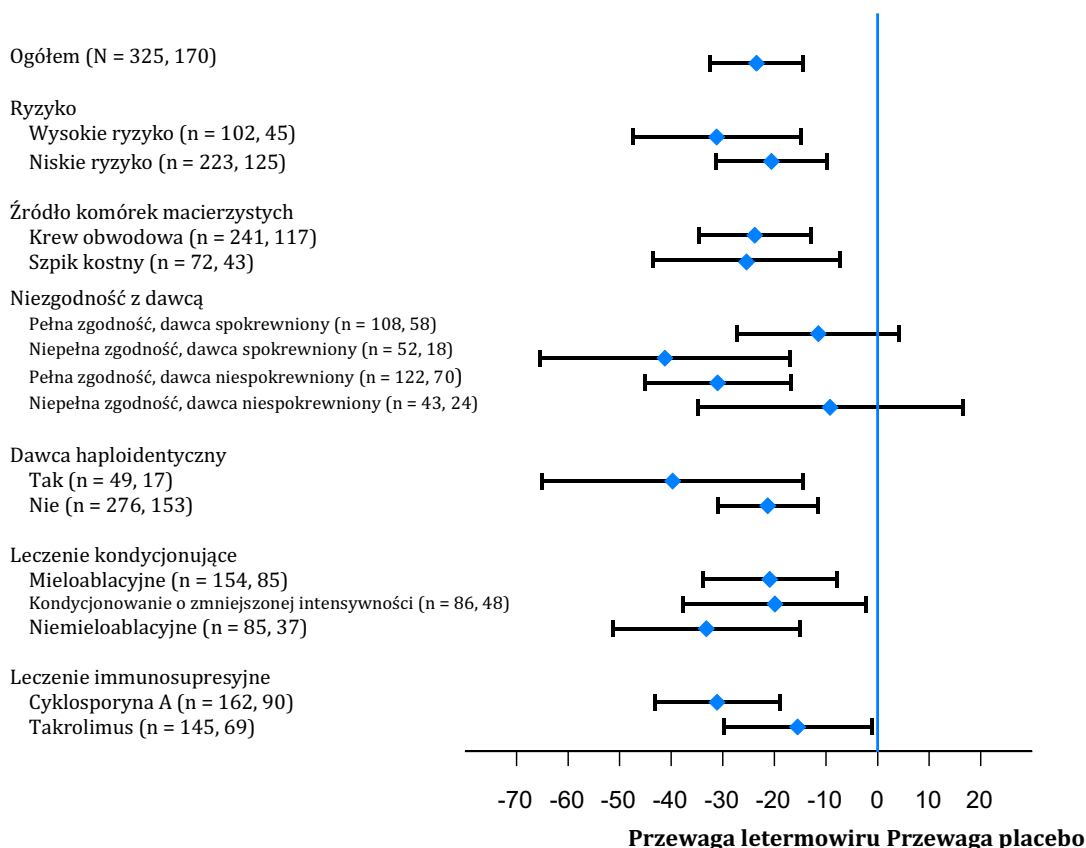


Liczba zagrożonych pacjentów			
- — Letermowir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania przypadków przyjęcia się przeszczepu lub czasu, w jakim je stwierdzono, między grupą przyjmującą produkt leczniczy PREVYMIS, a grupą przyjmującą placebo.

Letermowir wykazywał wyższą skuteczność w różnych podgrupach, w tym z niskim i z wysokim ryzykiem reaktywacji CMV, z różnymi rodzajami leczenia kondycjonującego i różnymi jednocześnie stosowanymi schematami leczenia immunosupresyjnego (patrz Rycina 2).

Rycina 2: Badanie P001: Wykres typu forest plot, ukazujący odsetek pacjentów w wybranych podgrupach, u których do 24. tygodnia po HSCT rozpoczęto PET przeciw CMV lub u których wystąpiła krańcowa choroba narządu (założenie NC=F, populacja FAS)



Różnica letermowir – placebo (%) i 95% CI

Założenie NC=F, nieukończone=niepowodzenie. Zgodnie z tym założeniem niepowodzenie było definiowane jako przedwczesne (przed 24. tygodniem) zakończenie udziału w badaniu lub brak wyniku w okresie obejmującym wizytę w 24. tygodniu po przeszczepieniu.

Badanie P040: Profilaktyka od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT
Skuteczność przedłużenia profilaktyki letermowirem od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT u pacjentów z ryzykiem późnego zakażenia i choroby CMV oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P040), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych, seropozytywnych względem CMV biorców [R+] allogenicznego HSCT. Kwalifikujących się pacjentów, którzy ukończyli profilaktykę letermowirem do ~100 dni po HSCT, przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej letermowir lub placebo od 14. tygodnia do 28. tygodnia po HSCT. Pacjentów monitorowano do 28. tygodnia po HSCT pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności z kontynuacją obserwacji poza leczeniem do 48. tygodnia po HSCT.

Wśród 218 leczonych pacjentów, 144 pacjentów otrzymało letermowir i 74 otrzymało placebo. Mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: od 20 do 74 lat); 62% stanowili mężczyźni; 79% osób było rasy białej, 11% osób było rasy żółtej; 2% osób było rasy czarnej i 10% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. Do najczęstszych przyczyn przeszczepienia należały: ostra białaczka szpikowa (42%), ostra białaczka limfatyczna (15%) i zespół mielodysplastyczny (11%).

W momencie włączenia do badania, u wszystkich pacjentów występowały czynniki ryzyka późnego zakażenia i choroby CMV, przy czym u 64% występowały dwa lub więcej czynników ryzyka. Czynniki ryzyka obejmowały: dawcę spokrewnionego (rodzeństwo) ze względu na HLA z co najmniej jedną niezgodnością w jednym z trzech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B lub -DR, dawcę haploidentycznego; niespokrewnionego dawcę z co najmniej jedną niezgodnością w jednym

z czterech obszarów w genie HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; wykorzystanie krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych; wykorzystanie przeszczepów o zmniejszonej *ex vivo* zawartości limfocytów T; otrzymanie globuliny antytymocytowej; otrzymanie alemtuzumabu; stosowanie układowo prednizonu (lub jego odpowiednika) w dawce ≥ 1 mg/kg masy ciała na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniu P040 była częstość występowania istotnego klinicznie zakażenia CMV do 28. tygodnia po HSCT. Istotne klinicznie zakażenie CMV zdefiniowano jako wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV lub rozpoczęcie PET przeciw CMV w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV i stan kliniczny pacjenta. Zastosowano założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure), w którym pacjenci, u których rozwinęło się klinicznie istotne zakażenie CMV lub przedwcześnie przerwali udział w badaniu z powodu wiremii, zostali uznani jako niepowodzenia.

Jak przedstawiono w Tabeli 4, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego letermowir wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z placebo. Oszacowana różnica w leczeniu wynosząca -16,1% była statystycznie istotna (jednostronna wartość $p = 0,0005$). Skuteczność konsekwentnie faworyzowała letermowir w podgrupach w oparciu o charakterystykę pacjenta (wiek, płeć, rasa) i czynniki ryzyka późnego zakażenia i choroby CMV.

Tabela 4: Badanie P040: Wyniki skuteczności u biorców HSCT z ryzykiem późnego zakażenia i choroby CMV (założenie OF, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (~200 dni letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dni letermowir) (N=74) n (%)
Niepowodzenia*	4 (2,8)	14 (18,9)
Istotne klinicznie zakażenie CMV do 28. tygodnia [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Rozpoczęcie PET w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Krańcowa choroba narządu spowodowana przez CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Zakończenie udziału w badaniu z powodu wiremii CMV przed 28. tygodniem	2 (1,4)	1 (1,4)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względu na warstwy (letermowir (~200 dni letermowir) – Placebo (~100 dni letermowir))[‡]		
Różnica (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Wartość p	0,0005	

* Kategorie niepowodzenia są wzajemnie wykluczone i oparte na hierarchii kategorii w wymienionej kolejności.

[†] Istotne klinicznie zakażenie CMV zdefiniowano jako wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV (udowodnione lub prawdopodobne) lub rozpoczęcie PET w oparciu o udokumentowaną wiremię CMV i stan kliniczny pacjenta.

[‡] 95% CI i wartość p dla różnicy w leczeniu w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważoną średnią harmoniczną wielkości próbki w ramieniu w każdej warstwie (dawca haploidentyczny lub dawca niehaploidentyczny). Dowodem na statystyczną istotność była jednostronna wartość p ≤ 0,0249.

Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure). Zgodnie z założeniem OF, niepowodzenie definiowano jako wszystkich pacjentów u których rozwinęło się istotne klinicznie zakażenie CMV lub przedwcześnie przerwali udział w badaniu z powodu wirerii CMV od 14. tygodnia (~100 dni) do 28. tygodnia (~200 dni) po HSCT.

N=liczba pacjentów w każdej grupie leczonej.

n (%) = liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii.

Badanie P002: *Dorośli seronegatywni względem CMV biorcy przeszczepu nerki od seropozytywnego względem CMV dawcy [D+/R-].*

Aby ocenić stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki jako strategię zapobiegania chorobie CMV u biorców przeszczepu nerki, skuteczność letermowiru oceniono w wieloośrodkowym badaniu III fazy (P002), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywny komparator mającym na celu wykazanie niemniejszej skuteczności, u dorosłych biorców przeszczepu nerki z wysokim ryzykiem [D+/R-]. Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej letermowir lub walgancyklowir. Letermowir podawano jednocześnie z acyklowirem. Walgancyklowir podawano jednocześnie z placebo w połączeniu z acyklowirem. Randomizację stratyfikowano względem zastosowania lub niezastosowania wysoce cytolitycznej immunoterapii przeciwlifocytowej podczas indukcji. Leczenie letermowirem lub walgancyklowirem rozpoczynano pomiędzy dniem 0 i dniem 7. po przeszczepieniu nerki i kontynuowano do 28. tygodnia (~200 dni) po przeszczepieniu. Pacjentów monitorowano do 52. tygodnia po przeszczepieniu.

Wśród 589 leczonych pacjentów, 292 pacjentów otrzymało letermowir i 297 otrzymało walgancyklowir. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres: od 18 do 82 lat); 72% stanowili mężczyźni; 84% osób było rasy białej, 2% osób było rasy żółtej; 9% osób było rasy czarnej i 17% osób było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; 60% otrzymało nerkę od zmarłego dawcy. Do najczęstszych pierwotnych przyczyn przeszczepienia należały: wrodzona torbielowatość nerek (17%), nadciśnienie (16%) i cukrzyca/nefropatia cukrzycowa (14%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniu P002 była częstość występowania choroby CMV (krajowe stadium choroby narządu spowodowane przez CMV lub zespół CMV, potwierdzony przez niezależną komisję orzekającą) do 52. tygodnia po przeszczepieniu. Zastosowano założenie OF, w którym pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu lub dla których brakowało danych w danym momencie, nie zostali uznani jako niepowodzenia.

Jak przedstawiono w Tabeli 5, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego letermowir wykazał co najmniej równowagę w porównaniu z walgancyklowirem.

Tabela 5: Badanie P002: Wyniki skuteczności u biorców przeszczepu nerki (założenie OF, populacja FAS)

Parametr	Letermowir (N=289) n (%)	Walgancyklowir (N=297) n (%)
Choroba CMV* do 52. tygodnia	30 (10,4)	35 (11,8)
Różnica w skuteczności leczenia skorygowana ze względu na warstwy (Letermowir-Walgancyklowir) [†] Różnica (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	
* Choroba CMV potwierdzona przez niezależną komisję orzekającą.		

† 95% CI dla różnicy w leczeniu w postaci odsetka odpowiedzi były obliczane za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela, gdzie różnica była ważoną średnią harmoniczną wielkości próbek w ramieniu w każdej warstwie (zastosowania lub niezastosowania wysoce cytotoxicznej immunoterapii przeciwlimfocytowej podczas indukcji).

‡ W oparciu o margines co najmniej równoważności wynoszący 10%, letermowir nie jest gorszy niż walgancyklowir.

Sposób postępowania z brakującymi danymi: założenie obserwowanego niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure). Zgodnie z założeniem OF, pacjenci którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu, nie są uznani jako niepowodzenia.

Uwaga: Pacjentom przydzielonym losowo do grupy otrzymującej letermowir podano acyklowir w profilaktyce wirusa opryszczki pospolitej (ang. HSV, herpes simplex virus) i wirusa ospy wietrznej i półpaśca (ang. VZV, varicella zoster virus). Pacjentom przydzielonym losowo do grupy walgancyklowiru podano placebo w połączeniu z acyklowirem.

N=liczba pacjentów w każdej grupie leczzonej.

n (%)=liczba (odsetek) pacjentów w każdej podkategorii.

Skuteczność była porównywalna we wszystkich podgrupach, włączając płeć, wiek, rasę, region oraz zastosowanie/niezastosowanie wysoce cytotoxicznej immunoterapii przeciwlimfocytowej podczas indukcji.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego PREVYMIS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zakażeniu cytomegalowirusem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych pacjentów, właściwości farmakokinetyczne letermowiru określono po podaniu doustnym i dożylnym. Ekspozycja na letermowir wzrastała w stopniu większym niż proporcjonalny do dawki zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Mechanizm to prawdopodobnie nasycenie/autohamowanie OATP1B1/3). Właściwości farmakokinetyczne letermowiru określono także po podaniu doustnym i dożylnym u biorców HSCT (Tabela 6) oraz po podaniu doustnym u biorców przeszczepu nerki (Tabela 7).

Zdrowi pacjenci

Po doustnym podaniu letermowiru w dawce 480 mg raz na dobę, średnie geometryczne wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 71 500 ng•h/ml i 13 000 ng/ml.

Letermowir osiągał stan stacjonarny po 9–10 dniach; współczynnik kumulacji dla AUC wynosił 1,2, a dla C_{max} 1.

Biorcy HSCT

Wartość AUC letermowiru określono na podstawie danych otrzymanych w badaniu P001 III fazy za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych (patrz Tabela 6). Różnice w ekspozycji między poszczególnymi schematami leczenia nie są istotne klinicznie; w badaniu P001 skuteczność była na stałym poziomie niezależnie od odnotowanej ekspozycji.

Tabela 6: Wartości AUC (ng•h/ml) dla letermowiru u biorców HSCT

Schemat leczenia	Mediana (90% przedział predykcji)*
480 mg podanie doustne, bez cyklosporyny	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg podanie dożylne, bez cyklosporyny	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg podanie doustne, z cyklosporyną	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg podanie dożylne, z cyklosporyną	70 300 (46 200; 106 000)
* Prognozy post-hoc dla populacji na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, przeprowadzonej z wykorzystaniem danych z badań III fazy	

Biorcy przeszczepu nerki

Wartość AUC letermowiru określono na podstawie danych otrzymanych w badaniu P002 III fazy za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych (patrz Tabela 7). W badaniu P002 skuteczność była na stałym poziomie niezależnie od odnotowanej ekspozycji.

Tabela 7: Wartości AUC (ng•h/ml) dla letermowiru u biorców przeszczepu nerki

Schemat leczenia	Mediana (90% przedział predykcji)*
480 mg podanie doustne, bez cyklosporyny	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg podanie doustne, z cyklosporyną	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediany i 90% przedziały predykcji opierają się na symulacjach z wykorzystaniem populacyjnego modelu farmakokinetycznego badania III fazy ze zmiennością międzysobniczą. Uwaga: Nie badano farmakokinetyki letermowiru po podaniu dożylnym biorcom przeszczepu nerki; jednakże przewidywana wartość AUC po podaniu dożylnym jest podobna do przewidywanej w modelu wartości AUC po podaniu dożylnym u biorców HSCT (Tabela 6)	

Wchłanianie

Letermowir wchłaniał się szybko ze średnim czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącym od 1,5 do 3,0 godzin i stężenie zmniejszało się w sposób dwufazowy. U biorców HSCT biodostępność letermowiru po doustnym podaniu 480 mg raz na dobę bez cyklosporyny została oszacowana na około 35%. Międzyosobniczą zmienność biodostępności oszacowano na około 37%. U biorców przeszczepu nerki, biodostępność letermowiru oszacowano na około 60% przy podaniu doustnym letermowiru w dawce 480 mg raz na dobę bez cyklosporyny.

Wpływ cyklosporyny

U biorców HSCT jednoczesne przyjmowanie cyklosporyny zwiększało stężenie letermowiru w osoczu ze względu na zahamowanie OATP1B. Biodostępność letermowiru po doustnym podaniu pacjentom 240 mg raz na dobę jednocześnie z cyklosporyną została oszacowana na około 85%.

Jeśli letermowir jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną, zalecana dawka letermowiru wynosi 240 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Wpływ pokarmu

U osób zdrowych, jednoczesne spożycie standardowego posiłku bogatego w tłuszcze i wysoko kalorycznego oraz przyjęcie 480 mg letermowiru doustnie w pojedynczej dawce nie wpłynęło w żaden sposób na ogólne stężenie leku we krwi (AUC), a maksymalne stężenie letermowiru (C_{max}) zwiększyło się o około 30%. Letermowir może być przyjmowany doustnie niezależnie od pokarmu, tak jak w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacunkowa średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym u biorców HSCT wynosi 45,5 l.

Letermowir w dużym stopniu (98,2%) wiąże się w warunkach *in vitro* z ludzkimi białkami osocza, niezależnie od ocenianego zakresu stężeń (3 do 100 mg/l). Przy niższych stężeniach obserwowano pewne nasycenie. Oceniony *in vitro* współczynnik podziału krew/osocze dla letermowiru wynosi 0,56 i nie zależy od zakresu stężeń (0,1 do 10 mg/l).

W przedklinicznych badaniach dystrybucji letermowir był dystrybuowany do narządów i tkanek, a największe stężenie osiągał w przewodzie pokarmowym, drogach żółciowych i wątrobie. Małe stężenia letermowiru odnotowywano w mózgu.

Metabolizm

Letermowir w osoczu występuje przede wszystkim w postaci niezmienionej (96,6%). W osoczu nie wykryto żadnych istotnych metabolitów. Letermowir jest częściowo eliminowany poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A1/1A3.

Eliminacja

Średni pozorny okres półtrwania po podaniu zdrowym ochotnikom letermowiru w dawce 480 mg dożylnie wynosi około 12 godzin. Główne drogi eliminacji letermowiru to wydalenie z żółcią i bezpośrednia glukuronidacja. Ten proces zachodzi przy udziale transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1 i 3, po czym następuje glukuronidacja katalizowana przez UGT1A1/3.

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacunkowy klirens letermowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym 480 mg u biorców HSCT wynosi 4,84 l/h. Międzyosobniczą zmienność klirensu oszacowano na 24,6%.

Wydalenie

Po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie letermowiru, 93,3% promieniotwórczości wykryto w kale. Letermowir był wydany głównie z żółcią w postaci niezmienionej, jedynie niewielką część (6% dawki) stanowił acylowany metabolit sprzężony z kwasem glukuronowym. Acylowany metabolit sprzężony z kwasem glukuronowym jest niestabilny w kale. Wydalenie letermowiru z moczem było nieistotne (< 2% dawki).

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha, wynik 7-9) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik 10-15) zaburzeniami czynności wątroby, wartość AUC niezwiązanego letermowiru wynosiła około 81% i była 4-krotnie większa niż u zdrowych uczestników. Zmiany w stężeniu letermowiru u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie są istotne klinicznie.

Ocenia się, że u pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, stężenie niezwiązanego letermowiru we krwi może zwiększyć się w sposób znaczący (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badanie kliniczne w populacji osób z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi (wartość eGFR 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (wartość eGFR 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek, wartość AUC niezwiązanego letermowiru była odpowiednio około 115- i o 81% większa niż u zdrowych ochotników. Zmiany w stężeniu letermowiru związane z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są istotne klinicznie. Nie badano pacjentów z ESRD.

Po przeszczepieniu nerki (badanie P002)

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wartość AUC letermowiru była odpowiednio o około 12%, 27% i 35% większa u pacjentów z łagodnymi (wartość CrCl większa lub równa 60 do mniej niż 90 ml/min), umiarkowanymi (wartość CrCl większa lub równa 30 do mniej niż 60 ml/min) i ciężkimi (wartość CrCl większa lub równa 15 do mniej niż 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z wartością CrCl większą lub równą 90 ml/min. Zmiany te nie są uważane za istotne klinicznie.

Masa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów, szacunkowa wartość AUC letermowiru u pacjentów o masie ciała 80–100 kg jest o 18,7% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała 67 kg. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej u biorców przeszczepu nerki (badanie P002), szacunkowa wartość AUC letermowiru u pacjentów o masie ciała większej niż 80 kg jest o 26% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej 80 kg. Różnice te nie są istotne klinicznie.

Rasa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów, szacunkowa wartość AUC letermowiru u osób rasy żółtej jest o 33,2% większa niż u osób rasy białej. Różnica ta nie jest istotna klinicznie.

Płeć

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce letermowiru u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z populacyjnych analiz farmakokinetycznych wynika, że wiek pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę letermowiru. Nie jest wymagana modyfikacja dawki ze względu na wiek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Nieodwracalny toksyczny wpływ letermowiru na jądra stwierdzono jedynie u szczurów przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) $\geq$ 3-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki u ludzi (ZDL). Działanie toksyczne objawiało się poprzez degenerację kanalików nasiennych, oligospermie, obecność szczątków komórkowych w najądrzach, a także zmniejszoną masę jąder i najądrzy. Nie obserwowano toksycznego wpływu na jądra u szczurów przy ekspozycji (AUC) zbliżonej do tej osiągananej u ludzi po ZLD. Toksycznego wpływu na jądra nie zaobserwowano u myszy i małp przy największych badanych dawkach, przy których osiągnięto odpowiednio 4- i 2-krotnie większą ekspozycję niż u ludzi po ZDL. Znaczenie dla ludzi nie jest znane.

Wiadomo, że hydroksypropylobetadeks może wywoływać wakuolizację komórek w nerkach szczurów, jeśli zostanie podany dożylnie w dawkach większych niż 50 mg/kg mc. na dobę. Obserwowano wakuolizację komórek w nerkach szczurów, którym dożylnie podawano letermowir w preparacie zawierającym jako substancję pomocniczą hydroksypropylobetadeks, związek z grupy cyklodekstryn, w dawce 1500 mg/kg mc. na dobę.

Właściwości rakotwórcze

Sześciomiesięczne badanie oceniające właściwości rakotwórcze po podaniu doustnym na myszach transgenicznych RasH2 (ang. Tg.RasH2, RasH2 transgenic) nie wykazało dowodów na nowotworzenie istotne dla człowieka aż do największych badanych dawek odpowiednio 150 mg/kg mc. na dobę i 300 mg/kg mc. na dobę u samców i samic.

Właściwości mutagenne

Letermowir nie wykazywał właściwości genotoksycznych w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*, w tym w badaniach mutagenności na drobnoustrojach, aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz teście mikrojądrowym przeprowadzonym w warunkach *in vivo* na myszach.

Wpływ na układ rozrodczy

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach dotyczących wpływu leku na płodność i wczesny rozwój zarodka nie stwierdzono wpływu letermowiru na płodność samic. U samców szczurów przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) ≥ 3 -krotnie większej niż u ludzi po ZDL (patrz Toksyczność ogólna) zaobserwowano zmniejszone stężenie plemników, zmniejszoną ruchliwość plemników, a także zmniejszoną płodność.

U małp, którym podawano letermowir, na podstawie badania histopatologicznego, pomiaru wielkości jąder, analizy stężeń hormonów we krwi (hormon folikulotropowy, inhibina B i testosteron) oraz oceny spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) wykazano brak toksycznego wpływu na jądra przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) w przybliżeniu 2-krotnie większej niż u ludzi po ZDL.

Rozwój

U szczurów toksyczny wpływ na matkę (obejmujący między innymi zmniejszony przyrost masy) odnotowano po dawce 250 mg/kg mc. na dobę (AUC około 11-krotnie większe niż po ZDL); u potomstwa zaobserwowano zmniejszoną masę urodzeniową płodu z opóźnieniem rozwoju układu kostnego, lekko obrzęknięte płody, zwiększoną częstość występowania skróconej pępowiny oraz zmian i wad rozwojowych w obrębie kręgow, żeber i miednicy. Po dawce 50 mg/kg mc. na dobę (AUC około 2,5-krotnie większe niż po ZDL) nie zaobserwowano wpływu letermowiru na matkę ani na rozwój płodu.

U królików toksyczny wpływ na matkę (obejmujący między innymi zgony i poronienia) odnotowano po dawce 225 mg/kg mc. na dobę (AUC około 2-krotnie większe niż po ZDL); u potomstwa zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zmian i wad rozwojowych w obrębie kręgow i żeber.

W badaniu oceniającym wpływ leku na rozwój przed i po urodzeniu letermowir podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów. Nie zaobserwowano toksycznego wpływu na rozwój młodych nawet przy największej badanej dawce (AUC 2-krotnie większe niż po ZDL).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks (cyklodekstryna)
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (E524)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkty lecznicze wykazujące niezgodność

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wykazuje niezgodność fizyczną z amiodaronu chlorowodorkiem, amfoterycyną B (w formie liposomalnej), aztreonamem, cefepimu chlorowodorkiem, cyprofloksacyną, cyklosporyną, diltiazemu chlorowodorkiem, filgrastymem, gentamycyny siarczanem, lewofloksacyną, linezolidem, lorazepamem, midazolamu chlorowodorkiem, mykofenolanu mofetylu chlorowodorkiem, ondansetronem i palonsetronem.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Worki i zestawy do infuzji wykazujące niezgodność

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wykazuje niezgodność z plastifikatorami ftalanu dietyloheksylu (DEHP) oraz z zestawami do infuzji zawierającymi poliuretan.

Nie stosować produktu leczniczego z innymi workami i zestawami do infuzji, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

Po otwarciu: zużyć natychmiast

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

Wykazano, że w czasie stosowania produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 48 godzin w temperaturze 25°C i przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta szklana fiolka typu I (30 ml) o średnicy 20 mm z pokrytym fluorem korkiem z chlorobutylu z aluminiowym zamknięciem typu flip-off zawierająca 12 ml (korek w kolorze zielonym) lub 24 ml (korek w kolorze ciemnoniebieskim) roztworu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Fiolki zawierające produkt leczniczy PREVYMIS są przeznaczone do jednorazowego użycia.

Przygotowanie

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku są takie same dla obu dawek.

Przed podaniem dożylnym produktu leczniczego PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć.

Przed rozcieńczeniem zawartości fiolki należy sprawdzić, czy nie zmieniła zabarwienia i czy nie są w niej obecne cząstki stałe. Produkt leczniczy PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przezroczysty, bezbarwny roztwór, który może zawierać kilka związanych z produktem

małych, półprzezroczystych lub białych cząstek. Nie należy używać zawartości fiolki, jeśli roztwór jest mętny, zmienił zabarwienie lub zawiera cząstki inne niż kilka małych półprzezroczystych lub białych cząstek.

Nie należy używać produktu leczniczego PREVYMIS w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w workach do infuzji dożylnych z zestawami do infuzji zawierającymi poliuretan lub z plastyfikatorami ftalanu dietyloheksylu (DEHP). Materiały, które nie zawierają ftalanów, nie zawierają DEHP.

Nie wstrząsać fiolki z produktem leczniczym PREVYMIS.

Zawartość jednej fiolki zawierającej pojedynczą dawkę koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego PREVYMIS (12 ml (dawka 240 mg) lub 24 ml (dawka 480 mg)) należy przenieść do worka do infuzji o pojemności 250 ml, zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy, a następnie wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwracanie. Nie wstrząsać.

Po rozcieńczeniu roztwór produktu leczniczego PREVYMIS jest przezroczysty i bezbarwny lub żółty. Obecność zabarwienia w różnych odcieniach żółci nie wpływa na jakość produktu. Przed podaniem rozcieńczonego roztworu należy sprawdzić, czy nie ma w nim cząstek stałych i czy nie zmienił on zabarwienia. Jeśli rozcieńczony roztwór jest mętny, zmienił zabarwienie lub zawiera cząstki inne niż kilka małych półprzezroczystych lub białych cząstek, należy go usunąć. Jeśli zawartość fiolki jest umieszczana w worku do infuzji o pojemności 250 ml z rozcieńczalnikiem, końcowy zakres stężeń letermowiru wyniesie 0,9 mg/ml (dla dawki 240 mg) i 1,8 mg/ml (dla dawki 480 mg).

Podawanie

Patrz punkt 4.2.

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego PREVYMIS musi być podawany przez sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona.

Roztwory dożylne i inne produkty lecznicze niewykazujące niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS

Produkt leczniczy PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji można podawać z 0,9% roztworem chlorku sodu i 5% roztworem glukozy.

Produktu leczniczego PREVYMIS nie należy podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę) z innymi produktami i rozcieńczalnikami z wyjątkiem substancji wymienionych poniżej.

Lista produktów leczniczych*, które nie wykazują niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS, gdy są sporządzane w 0,9% roztworze chlorku sodu

- | | |
|---|--------------------|
| • Sól sodowa ampicyliny | • Flukonazol |
| • Sól sodowa ampicyliny/sól sodowa sulbaktamu | • Insulina ludzka |
| • Globulina antytymocytarna | • Magnezu siarczan |
| • Kaspofungina | • Metotreksat |
| • Daptomycyna | • Mykafungina |
| • Fentanylu cytrynian | |

*W celu potwierdzenia zgodności z jednocześnie podawanym produktem leczniczym, należy zapoznać się z jego drukami informacyjnymi.

Lista produktów leczniczych*, które nie wykazują niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS, gdy są sporządzane w 5% roztworze glukozy

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Amfoterycyna B (kompleks lipidowy) [†] | • Hydrokortyzonu sodu bursztynian |
| • Anidulafungina | • Morfiny siarczan |
| • Sól sodowa cefazoliny | • Noradrenaliny dwuwinian |
| • Ceftarolina | • Sól sodowa pantoprazolu |
| • Sól sodowa ceftriaksonu | • Potasu chlorek |
| • Doripenem | • Potasu fosforan |
| • Famotydyna | • Takrolimus |
| • Kwas foliowy | • Telawancyna |
| • Sól sodowa gancyklowiru | • Tygocyklina |

*W celu potwierdzenia zgodności z jednocześnie podawanym produktem leczniczym, należy zapoznać się z jego drukami informacyjnymi.

[†]Amfoterycyna B (kompleks lipidowy) jest zgodna z produktem leczniczym PREVYMIS. Natomiast amfoterycyna B w formie liposomalnej wykazuje niezgodność (patrz punkt 6.2).

Worki i zestawy do infuzji niewykazujące niezgodności

Produkt leczniczy PREVYMIS nie wykazuje niezgodności z workami i zestawami do infuzji wymienionymi poniżej. Nie należy stosować worków i zestawów do infuzji wykonanych z tworzyw spoza poniższej listy.

Tworzywa na worki do infuzji

Polichlorek winylu (PVC), octan etylowinyli (EVA) i poliolefiny (polipropylen i polietylen)

Tworzywa na zestawy do infuzji

PVC, polietylen (PE), polibutadien (PBD), guma silikonowa, kopolimer styren-butadien (SBC), kopolimer styren-butadien-styren (SBS), polistyren (PS)

Plastyfikatory

Trimelitan trioktylu (TOTM), ftalan butylobenzylu (BBP)

Cewniki

Nieprzepuszczalny dla promieni rentgenowskich poliuretan

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 sierpnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe dla tabletek powlekanych 240 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane
letermowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 240 mg letermowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1245/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PREVYMIS 240 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister dla tabletek powlekanych 240 mg
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg tabletki
letermowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe dla tabletek powlekanych 480 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane
letermowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 480 mg letermowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1245/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PREVYMIS 480 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**Blister dla tabletek powlekanych 480 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PREVYMIS 480 mg tabletki
letermowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe dla koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 240 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
letermowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 12 ml zawiera 240 mg letermowiru.
Każdy ml zawiera 20 mg letermowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól i cyklodekstrynę.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu, **musi być podawany we wlewie przez wbudowany filtr.**
Wyłącznie do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1245/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Oznakowanie fiolki zawierającej koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 240 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PREVYMIS 240 mg koncentrat jałowy
letermowir
iv., musi być podawany we wlewie przez wbudowany filtr.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MSD

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe dla koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 480 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 480 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
letermowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 24 ml zawiera 480 mg letermowiru.
Każdy ml zawiera 20 mg letermowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól i cyklodekstrynę.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu, **musi być podawany we wlewie przez wbudowany filtr.**
Wyłącznie do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1245/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Oznakowanie fiolki zawierającej koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 480 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PREVYMIS 480 mg koncentrat jałowy
letermowir
iv., **musi być podawany we wlewie przez wbudowany filtr.**

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MSD

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane

letermowir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy przekazywać go innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PREVYMIS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku PREVYMIS
3. Jak przyjmować PREVYMIS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PREVYMIS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREVYMIS i w jakim celu się go stosuje

PREVYMIS to lek przeciwwirusowy, wydawany na receptę, którego substancją czynną jest letermowir.

PREVYMIS jest lekiem przeznaczonym dla dorosłych pacjentów, którzy niedawno przebyli przeszczepienie komórek macierzystych (szpiku kostnego) lub przeszczepienie nerki. Lek zapobiega rozwojowi choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa (ang. CMV, cytomegalovirus).

CMV jest wirusem. Dla większości osób CMV jest nieszkodliwy. Jednakże, jeśli układ odpornościowy pacjenta jest osłabiony po przebytym przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepieniu nerki, pacjent może być narażony na wysokie ryzyko choroby wywołanej przez CMV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku PREVYMIS

Kiedy nie przyjmować leku PREVYMIS:

- jeśli pacjent ma uczulenie na letermowir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:
 - pimozyd – stosowany w leczeniu zespołu Tourette’a
 - alkaloidy sporyszu (takie jak ergotamina i dihydroergotamina) – stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy.
- jeśli pacjent przyjmuje następujący lek ziołowy:
 - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Nie należy przyjmować leku PREVYMIS, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W razie jakichkolwiek wątpliwości, przed przyjęciem leku PREVYMIS należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie powinien przyjmować następujących leków:

- dabigatran – stosowany w leczeniu zakrzepów krwi
- atorwastatyna, symwastatyna, rozuwastatyna, pitawastatyna – stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu (patrz lista leków w punkcie „Lek PREVYMIS a inne leki” poniżej) należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych dolegliwości lub bólów mięśni, zwłaszcza w przypadku złego samopoczucia lub gorączki. W takim przypadku możliwe, że będzie musiał być zmieniony lek lub jego dawka. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z ulotką stosowanego jednocześnie leku.

Mogą być konieczne dodatkowe badania krwi w celu monitorowania następujących leków:

- Cyklosporyna, takrolimus, syrolimus
- Worykonazol

Dzieci i młodzież

Lek PREVYMIS nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek PREVYMIS nie został przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek PREVYMIS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, ponieważ lek PREVYMIS może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku PREVYMIS. Lekarz lub farmaceuta określi, czy stosowanie leku PREVYMIS z innymi lekami jest bezpieczne.

Niektórych leków **nie wolno** przyjmować z lekiem PREVYMIS (patrz lista w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku PREVYMIS:”).

Niektórych dodatkowych leków **nie wolno** przyjmować z lekiem PREVYMIS i cyklosporyną (patrz lista w punkcie „Jeśli pacjent przyjmuje lek PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie powinien przyjmować następujących leków:”).

Należy również poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ być może lekarz będzie musiał zmienić przyjmowane przez pacjenta leki lub ich dawki:

- alfentanyl – stosowany w leczeniu silnego bólu
- fentanyl – stosowany w leczeniu silnego bólu
- chinidyna – stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- cyklosporyna, takrolimus, syrolimus – stosowane, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu
- worykonazol – stosowany w zakażeniach grzybiczych
- statyny, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna – stosowane przy wysokim stężeniu cholesterolu
- gliburyd, repaglinid – stosowane przy wysokim stężeniu cukru we krwi
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina – stosowane w napadach drgawkowych
- dabigatran, warfaryna – stosowane w celu rozrzedzenia krwi lub leczenia zakrzepów krwi
- midazolam – stosowany jako lek uspokajający
- amiodaron – stosowany w leczeniu niemiernowej pracy serca
- doustne steroidowe środki antykoncepcyjne – stosowane w celu zapobiegania ciąży
- omeprazol, pantoprazol – stosowane w leczeniu wrzodów żołądka i innych problemów żołądkowych
- nafcylina – stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- ryfabutyna, ryfampicyna – stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych prątkami
- tiorydazyna – stosowana w leczeniu zaburzeń psychicznych
- bozentan – stosowany przy wysokim ciśnieniu krwi w naczyniach krwionośnych płuc

- efawirenz, etrawiryna, newirapina, lopinawir, rytonawir – stosowane z powodu zakażenia HIV
- modafinil – stosowany w bezsenności

Można poprosić lekarza lub farmaceutę o listę leków, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem PREVYMIS.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku PREVYMIS w okresie ciąży. Lek nie był badany w okresie ciąży i nie wiadomo, czy PREVYMIS nie zaszkodzi dziecku w okresie ciąży pacjentki.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania leku PREVYMIS. Nie wiadomo, czy lek PREVYMIS przenika do mleka ludzkiego i jest przekazywany dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek PREVYMIS może mieć niewielki wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej). W czasie stosowania leku PREVYMIS zgłaszano u niektórych pacjentów uczucie osłabienia (dużego zmęczenia) lub zawroty głowy (uczucie wirowania). W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawu.

PREVYMIS zawiera laktozę

PREVYMIS zawiera laktozę jednowodną. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

PREVYMIS zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować PREVYMIS

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku należy przyjmować

Zalecana dawka leku PREVYMIS to jedna tabletkę 480 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje również cyklosporynę, lekarz zmniejszy dawkę leku PREVYMIS do jednej tabletki 240 mg raz na dobę.

- PREVYMIS należy przyjmować codziennie o tej samej porze.
- Lek należy przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Jak przyjmować lek

- Tabletkę należy połknąć w całości popijając wodą. Tabletki nie należy dzielić, kruszyć ani żuć.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku PREVYMIS

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku PREVYMIS, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku PREVYMIS

Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawek leku PREVYMIS.

- W przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku, pominiętą dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. Jednakże jeśli do pory przyjęcia kolejnej dawki leku pozostało niewiele czasu, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

- Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku PREVYMIS w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W przypadku wątpliwości dotyczących sposobu postępowania należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przerywać przyjmowania leku PREVYMIS

Nie należy przerywać przyjmowania leku PREVYMIS bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem prowadzącym. Nie należy dopuścić do sytuacji, w której zabraknie leku PREVYMIS. W ten sposób lek będzie miał największą szansę na zapewnienie ochrony przed zachorowaniem z powodu CMV po przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepieniu nerki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10

- biegunka
- nudności
- wymioty

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość) – objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, wysypkę lub pokrzywkę, swędzenie, obrzęk
- utrata apetytu
- zmiany smaku
- ból głowy
- uczucie wirowania (zawroty głowy)
- ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby (tj. zwiększona aktywność enzymów wątrobowych)
- skurcze mięśni
- wysokie stężenie kreatyniny we krwi – w badaniach krwi
- uczucie dużego zmęczenia (osłabienie)
- obrzęk dłoni lub stóp

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać PREVYMIS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera PREVYMIS

Substancją czynną leku jest letermowir. Każda tabletka powlekana zawiera 240 mg lub 480 mg letermowiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), powidon (E1201), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b).

Otoczka

Laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (tylko w tabletkach 480 mg) (E172), воск carnauba (E903). Patrz punkt 2 „PREVYMIS zawiera laktozę” i „PREVYMIS zawiera sól”.

Jak wygląda PREVYMIS i co zawiera opakowanie

PREVYMIS 240 mg tabletka powlekana („tabletką”) to żółta, owalna tabletka, z wytłoczoną liczbą ”591” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie. Tabletkę ma długość 16,5 mm i szerokość 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg tabletka powlekana („tabletką”) to różowa, owalna, dwuwypukła tabletka z wytłoczoną liczbą ”595” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie. Tabletkę ma długość 21,2 mm i szerokość 10,3 mm.

Tabletki 28x1 są pakowane w pudełko tekturowe zawierające perforowane blistry z Poliamidu/Aluminium/PVC-Aluminium podzielne na dawki pojedyncze (łącznie 28 tabletek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

PREVYMIS 240 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

PREVYMIS 480 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
letermowir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PREVYMIS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREVYMIS
3. Jak stosować PREVYMIS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PREVYMIS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREVYMIS i w jakim celu się go stosuje

PREVYMIS to lek przeciwwirusowy, wydawany na receptę, którego substancją czynną jest letermowir.

PREVYMIS jest lekiem przeznaczonym dla dorosłych pacjentów, którzy niedawno przebyli przeszczepienie komórek macierzystych (szpiku kostnego) lub przeszczepienie nerki. Lek zapobiega rozwojowi choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa (ang. CMV, cytomegalovirus).

CMV jest wirusem. Dla większości osób CMV jest nieszkodliwy. Jednakże, jeśli układ odpornościowy pacjenta jest osłabiony po przebyciu przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepieniu nerki, pacjent może być narażony na wysokie ryzyko choroby wywołanej przez CMV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREVYMIS

Kiedy nie przyjmować leku PREVYMIS:

- jeśli pacjent ma uczulenie na letermowir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:
 - pimozyd – stosowany w leczeniu zespołu Tourette’a
 - alkaloidy sporyszu (takie jak ergotamina i dihydroergotamina) – stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy.
- jeśli pacjent przyjmuje następujący lek ziołowy:
 - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Nie należy przyjmować leku PREVYMIS, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W razie jakichkolwiek wątpliwości, przed przyjęciem leku PREVYMIS należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie powinien przyjmować następujących leków:

- dabigatran – stosowany w leczeniu zakrzepów krwi

- atorwastatyna, symwastatyna, rozuwastatyna, pitawastatyna – stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu (patrz lista leków w punkcie „Lek PREVYMIS a inne leki” poniżej) należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych dolegliwości lub bólów mięśni, zwłaszcza w przypadku złego samopoczucia lub gorączki. W takim przypadku możliwe, że będzie musiał być zmieniony lek lub jego dawka. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z ulotką stosowanego jednocześnie leku.

Mogą być konieczne dodatkowe badania krwi w celu monitorowania następujących leków:

- Cyklosporyna, takrolimus, syrolimus
- Worykonazol

Dzieci i młodzież

Lek PREVYMIS nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek PREVYMIS nie został przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek PREVYMIS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, ponieważ lek PREVYMIS może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku PREVYMIS. Lekarz lub farmaceuta określi, czy stosowanie leku PREVYMIS z innymi lekami jest bezpieczne.

Niektórych leków **nie wolno** przyjmować z lekiem PREVYMIS (patrz lista w punkcie „Kiedy nie stosować leku PREVYMIS:”).

Niektórych dodatkowych leków **nie wolno** przyjmować z lekiem PREVYMIS i cyklosporyną (patrz lista w punkcie „Jeśli pacjent przyjmuje lek PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nie powinien przyjmować następujących leków:”).

Należy również poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ być może lekarz będzie musiał zmienić przyjmowane przez pacjenta leki lub ich dawki:

- alfentanyl – stosowany w leczeniu silnego bólu
- fentanyl – stosowany w leczeniu silnego bólu
- chinidyna – stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- cyklosporyna, takrolimus, syrolimus – stosowane, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu
- worykonazol – stosowany w zakażeniach grzybiczych
- statyny, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna – stosowane przy wysokim stężeniu cholesterolu
- gliburyd, repaglinid – stosowane przy wysokim stężeniu cukru we krwi
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina – stosowane w napadach drgawkowych
- dabigatran, warfaryna – stosowane w celu rozrzedzenia krwi lub leczenia zakrzepów krwi
- midazolam – stosowany jako lek uspokajający
- amiodaron – stosowany w leczeniu niemiernowitej pracy serca
- doustne steroidowe środki antykoncepcyjne – stosowane w celu zapobiegania ciąży
- omeprazol, pantoprazol – stosowane w leczeniu wrzodów żołądka i innych problemów żołądkowych
- nafcylina – stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- ryfabutyna, ryfampicyna – stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych prątkami
- tiorydazyna – stosowana w leczeniu zaburzeń psychicznych
- bozentan – stosowany przy wysokim ciśnieniu krwi w naczyniach krwionośnych płuc
- efawirenz, etrawiryna, newirapina, lopinawir, rytonawir – stosowane z powodu zakażenia HIV
- modafinil – stosowany w bezsenności

Można poprosić lekarza lub farmaceutę o listę leków, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem PREVYMIS.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku PREVYMIS w okresie ciąży. Lek nie był badany w okresie ciąży i nie wiadomo, czy PREVYMIS nie zaszkodzi dziecku w okresie ciąży pacjentki.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania leku PREVYMIS. Nie wiadomo, czy lek PREVYMIS przenika do mleka ludzkiego i jest przekazywany dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek PREVYMIS może mieć niewielki wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej). W czasie stosowania leku PREVYMIS zgłaszano u niektórych pacjentów uczucie osłabienia (dużego zmęczenia) lub zawroty głowy (uczucie wirowania). W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawu.

PREVYMIS zawiera sód

PREVYMIS zawiera sód. Jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

Każda fiolka 240 mg zawiera 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej). Odpowiada to 1,15% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej.

Każda fiolka 480 mg zawiera 46 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej). Odpowiada to 2,30% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej.

PREVYMIS zawiera cyklodekstrynę

Każda dawka 240 mg (fiolka 12 ml) leku zawiera 1800 mg cyklodekstryny.

Każda dawka 480 mg (fiolka 24 ml) leku zawiera 3600 mg cyklodekstryny.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować PREVYMIS

Zalecana dawka leku PREVYMIS to 480 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje również cyklosporynę, lekarz zmniejszy dawkę leku PREVYMIS do 240 mg raz na dobę.

Lek PREVYMIS jest stosowany w postaci infuzji (wlewu) do żyły, który trwa około 1 godziny.

Lek PREVYMIS podawany jest raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREVYMIS

W przypadku podejrzenia, że podana została zbyt duża dawka leku PREVYMIS, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia dawki leku PREVYMIS

Bardzo ważne jest, aby nie pomijać dawek leku PREVYMIS.

- W przypadku pominięcia wizyty, na której podawany jest lek PREVYMIS, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia innego terminu wizyty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10

- biegunka
- nudności
- wymioty

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość) – objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, wysypkę lub pokrzywkę, swędzenie, obrzęk
- utrata apetytu
- zmiany smaku
- ból głowy
- uczucie wirowania (zawroty głowy)
- ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby (tj. zwiększona aktywność enzymów wątrobowych)
- skurcze mięśni
- wysokie stężenie kreatyniny we krwi – w badaniach krwi
- uczucie dużego zmęczenia (osłabienie)
- obrzęk dłoni lub stóp

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać PREVYMIS**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wykazano, że w czasie stosowania produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 48 godzin w temperaturze 25°C i przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu do infuzji należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera PREVYMIS

Substancją czynną leku jest letermowir. Każda fiolka zawiera 240 mg lub 480 mg letermowiru. Każdy mililitr koncentratu zawiera 20 mg leku.

Pozostałe składniki to: hydroksypropylobetadeks (cyklodekstryna), sodu chlorek, sodu wodorotlenek (E524), woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „PREVYMIS zawiera sól” i „PREVYMIS zawiera cyklodekstrynę”.

Jak wygląda PREVYMIS i co zawiera opakowanie

PREVYMIS 240 mg i 480 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) to przezroczysty, bezbarwny płyn, który może zawierać kilka związanych z produktem małych, półprzezroczystych lub białych cząstek.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 240 mg i 480 mg znajduje się w przezroczystych, szklanych fiolkach. Każda fiolka znajduje się w tekturowym pudełku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące podawania produktu PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki zawierające produkt leczniczy PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć.

Podawanie przez sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może zawierać kilka związanych z produktem małych półprzezroczystych lub białych cząstek. Podawanie rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego PREVYMIS zawsze wymaga zastosowania sterylnego, wbudowanego filtra z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona, niezależnie od tego, czy cząstki związane z produktem są widoczne w fiolce czy w rozcieńczonym roztworze.

Przygotowanie

Przed podaniem drogą dożylną PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć. Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku są takie same dla obu dawek.

- Przed rozcieńczeniem zawartości fiolki należy sprawdzić, czy nie zmieniła zabarwienia i czy nie są w niej obecne cząstki stałe. PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przezroczysty, bezbarwny roztwór, który może zawierać kilka związanych z produktem małych półprzezroczystych lub białych cząstek.
- Nie należy używać zawartości fiolki, jeśli roztwór jest mętny, zmienił zabarwienie lub zawiera cząstki inne niż kilka małych półprzezroczystych lub białych cząstek.
- Nie należy używać leku PREVYMIS w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w workach do infuzji z zestawami do infuzji zawierającymi poliuretan lub z plastyfikatorami ftalanu dietyloheksylu (DEHP). Materiały, które nie zawierają ftalanów, nie zawierają DEHP.
- Nie wstrząsać fiolki z produktem leczniczym PREVYMIS.
- Zawartość jednej fiolki zawierającej pojedynczą dawkę (12 ml (dawka 240 mg) lub 24 ml (dawka 480 mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji PREVYMIS należy przenieść do worka do infuzji o pojemności 250 ml, zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy, a następnie wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwracanie. Nie wstrząsać.
- Po rozcieńczeniu roztwór produktu leczniczego PREVYMIS jest przezroczysty i bezbarwny lub żółty. Obecność zabarwienia w różnych odcieniach żółci nie wpływa na jakość produktu. O ile rodzaj opakowania i roztworu to umożliwiają, przed podaniem rozcieńczonego roztworu należy sprawdzić, czy nie ma w nim cząstek stałych i czy nie zmienił on zabarwienia. Jeśli rozcieńczony roztwór jest mętny, zmienił zabarwienie lub zawiera cząstki inne niż kilka małych półprzezroczystych lub białych cząstek, należy go usunąć. Jeśli zawartość fiolki jest umieszczana w worku do infuzji o pojemności 250 ml z rozcieńczalnikami, końcowy zakres stężeń letermowiru wyniesie 0,9 mg/ml (dla dawki 240 mg) i 1,8 mg/ml (dla dawki 480 mg).

Podawanie

- Rozcieńczony roztwór musi być podawany przez sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona.
- Nie należy podawać rozcieńczonego roztworu przez inny niż sterylny, wbudowany filtr z polieterosulfonu (PES) o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona.
- Należy podawać jedynie w postaci infuzji dożylniej. Nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.
- Po rozcieńczeniu produkt leczniczy PREVYMIS należy podać przez wklucie obwodowe lub centralne we wlewie dożylnym trwającym około 60 minut. Należy podać całą zawartość worka do wlewów dożylnych.

Roztwory dożylne i inne produkty lecznicze niewykazujące niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS

- PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji można podawać z 0,9% roztworem chlorku sodu i 5% roztworem glukozy.
- Produkty lecznicze niewykazujące niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS są wymienione poniżej.
- Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów wymienionych poniżej.
- Produktu leczniczego PREVYMIS nie należy podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę) z innymi produktami leczniczymi i rozcieńczalnikami z wyjątkiem substancji wymienionych poniżej.

Lista produktów leczniczych*, które nie wykazują niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS, gdy są sporządzane w 0,9% roztworze chlorku sodu

- | | |
|---|--------------------|
| • Sól sodowa ampicyliny | • Flukonazol |
| • Sól sodowa ampicyliny/sól sodowa sulbaktamu | • Insulina ludzka |
| • Globulina antytymocytarna | • Magnezu siarczan |
| • Kaspofungina | • Metotreksat |
| • Daptomycyna | • Mykafungina |
| • Fentanylu cytrynian | |

*W celu potwierdzenia zgodności z jednocześnie podawanym produktem leczniczym, należy zapoznać się z jego drukami informacyjnymi.

Lista produktów leczniczych*, które nie wykazują niezgodności z produktem leczniczym PREVYMIS, gdy są sporządzane w 5% roztworze glukozy

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Amfoterycyna B (kompleks lipidowy) [†] | • Hydrokortyzonu sodu bursztynian |
| • Anidulafungina | • Morfiny siarczan |
| • Sól sodowa cefazoliny | • Noradrenaliny dwuwiniian |
| • Ceftarolina | • Sól sodowa pantoprazolu |
| • Sól sodowa ceftriaksonu | • Potasu chlorek |
| • Doripenem | • Potasu fosforan |
| • Famotydyna | • Takrolimus |
| • Kwas foliowy | • Telawancyna |
| • Sól sodowa gancyklowiru | • Tygecyklina |

*W celu potwierdzenia zgodności z jednocześnie podawanym produktem leczniczym, należy zapoznać się z jego drukami informacyjnymi.

[†]Amfoterycyna B (kompleks lipidowy) jest zgodna z produktem leczniczym PREVYMIS. Natomiast amfoterycyna B w formie liposomalnej wykazuje niezgodność (patrz punkt 6.2).

Worki i zestawy do infuzji niewykazujące niezgodności

Produkt leczniczy PREVYMIS nie wykazuje niezgodności z workami i zestawami do infuzji wymienionymi poniżej. Nie należy stosować worków i zestawów do infuzji wykonanych z tworzyw spoza poniższej listy.

Tworzywa na worki do infuzji

Polichlorek winylu (PVC), octan etylowinyłu (EVA) i poliolefiny (polipropylen i polietylen)

Tworzywa na zestawy do infuzji

PVC, polietylen (PE), polibutadien (PBD), guma silikonowa, kopolimer styren-butadien (SBC), kopolimer styren-butadien-styren (SBS), polistyren (PS)

Plastyfikatory

Trimelitan trioktylu (TOTM), ftalan butylobenzylu (BBP)

Cewniki

Nieprzepuszczalny dla promieni rentgenowskich poliuretan

Produkty lecznicze wykazujące niezgodność

PREVYMIS koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wykazuje niezgodność fizyczną z amiodaronu chlorowodorkiem, amfoterycyną B (w formie liposomalnej), aztreonamem, cefepimu chlorowodorkiem, cyprofloksacyną, cyklosporyną, diltiazemu chlorowodorkiem, filgrastymem, gentamycyny siarczanem, lewofloksacyną, linezolidem, lorazepamem, midazolamu chlorowodorkiem, mykofenolanu mofetylu chlorowodorkiem, ondansetronem i palonsetronem.

Worki i zestawy do infuzji wykazujące niezgodność

PREVYMIS wykazuje niezgodność z plastyfikatorami ftalanu dietyloheksylu (DEHP) oraz z zestawami do infuzji zawierającymi poliuretan.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.