

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 240 mg filmom obalené tablety
PREVYMIS 480 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PREVYMIS 240 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg letermoviru.

PREVYMIS 480 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 480 mg letermoviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 240 mg filmom obalená tableta obsahuje 4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).
Každá 480 mg filmom obalená tableta obsahuje 6,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg filmom obalené tablety

Žltá oválna tableta s rozmermi 16,5 mm x 8,5 mm, s označením „591“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

PREVYMIS 480 mg filmom obalené tablety

Ružová oválna bikonvexná tableta s rozmermi 21,2 mm x 10,3 mm, s označením „595“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PREVYMIS je indikovaný na profylaxiu reaktívacie cytomegalovírusu (CMV) a ochorenia vyvolaného CMV dospelým CMV-séropozitívnym príjemcom [R+] alogénneho štetu krvotvorných kmeňových buniek (allogeneic haematopoietic stem cell transplant, HSCT).

PREVYMIS je indikovaný na profylaxiu ochorenia vyvolaného CMV CMV-séronegatívnym dospelým, ktorým bola transplantovaná oblička od CMV-séropozitívneho darcu [D+/R-].

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antivirov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu PREVYMISOM má začať lekár so skúsenosťami s liečením pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu alogénneho štetu krvotvorných kmeňových buniek alebo obličky.

Dávkovanie

PREVYMIS je tiež dostupný vo forme koncentrátu na infúzny roztok (240 mg a 480 mg).

PREVYMIS tablety a koncentrát na infúzny roztok sa môžu vzájomne zamieňať na základe rozhodnutia lekára a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Odporúčaná dávka PREVYMISU je jedna 480 mg tableta jedenkrát denne.

HSCT

PREVYMIS sa má začať podávať po HSCT. PREVYMIS sa môže začať podávať v deň transplantácie a najneskôr 28 dní po HSCT. PREVYMIS sa môže začať podávať pred prijatím štep alebo po ňom. Profylaxia PREVYMISOM má pokračovať počas 100 dní po HSCT.

Predĺžená profylaxia PREVYMISOM nad 100 dní po HSCT môže byť prínosná u niektorých pacientov s vysokým rizikom neskorej reaktívacie CMV (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť používania PREVYMISU počas viac ako 200 dní sa v klinických skúšaní neskúmali.

Transplantácia obličky

PREVYMIS sa má začať podávať v deň transplantácie a najneskôr 7 dní po transplantácii obličky a podávanie má pokračovať až do 200 dní po transplantácii.

Úprava dávky

Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

- Ak sa cyklosporín začne podávať po začatí podávania PREVYMISU, nasledujúca dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne.
- Ak sa cyklosporín vysadí po začatí podávania PREVYMISU, nasledujúca dávka PREVYMISU sa má zvýšiť na 480 mg jedenkrát denne.
- Ak sa podávanie cyklosporínu dočasne preruší z dôvodu vysokých hladín cyklosporínu, nie je potrebná žiadna úprava dávky PREVYMISU.

Vynechaná dávka

Pacientov je potrebné poučiť, že ak vynechajú dávku PREVYMISU, majú ju užiť hneď, ako si na to spomenú. Pokiaľ si nespomenú do času pre nasledujúcu dávku, vynechanú dávku musia preskočiť a musia sa vrátiť k pravidelnému režimu. Pacienti nesmú užiť dvojnásobnú dávku alebo užiť viac ako je predpísaná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe veku sa nevyžaduje žiadna úprava dávky PREVYMISU (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky PREVYMISU z dôvodu miernej (Childova-Pughova trieda A) až stredne ťažkej (Childova-Pughova trieda B) poruchy funkcie pečene. PREVYMIS sa neodporúča u pacientov s ťažkou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Kombinovaná porucha funkcie pečene a obličiek

PREVYMIS sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v kombinácii so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky PREVYMISU. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) s dialýzou alebo bez nej nie je možné stanoviť odporúčanie na dávkovanie. Účinnosť a bezpečnosť u pacientov s ESRD neboli preukázané.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť PREVYMISU u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť vcelku a môže sa užiť s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa nemá deliť, rozlamovať alebo žuvať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s pimoqidom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

Ak sa letermovir kombinuje s cyklosporínom:

Súbežné používanie dabigatranu, atorvastatínu, simvastatínu, rosuvastatínu alebo pitavastatínu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie DNA CMV u príjemcov HSCT

V klinickom skúšaní fázy 3 (P001) boli bezpečnosť a účinnosť letermoviru stanovené u pacientov s HSCT s negatívnym výsledkom testu na DNA CMV pred začatím profylaxie. DNA CMV sa sledovala týždenne až do konca 14. týždňa po transplantácii a následne každé dva týždne až do konca 24. týždňa. V prípadoch klinicky významnej hladiny DNA CMV v krvi alebo ochorenia vyvolaného CMV sa profylaxia letermovírom zastavila a začalo sa so štandardnou preemptívnou terapiou (pre-emptive therapy, PET) alebo liečbou. U pacientov, u ktorých sa začala profylaxia letermovírom a následne bola zistená pozitívita počiatočného testu na DNA CMV, sa mohlo pokračovať v profylaxii, ak neboli splnené kritériá pre PET (pozri časť 5.1).

Riziko nežiaducich reakcií alebo zníženého terapeutického účinku z dôvodu liekových interakcií

Súbežné používanie PREVYMISU a určitých liekov môže viesť k známym alebo potenciálne významným liekovým interakciám, z ktorých niektoré môžu viesť:

- k možným klinicky významným nežiaducim reakciám spôsobeným vyššou expozíciou súbežne používaným liekom alebo letermovírom.
- k významnému poklesu plazmatických koncentrácií súbežne používaného lieku, čo môže viesť k zníženému terapeutickému účinku súbežne používaného lieku.

Opatrenia na predchádzanie alebo zvládnutie týchto známych alebo potenciálne významných liekových interakcií vrátane odporúčaní na dávkovanie (pozri časti 4.3 a 4.5), pozri v tabuľke 1.

Liekové interakcie

PREVYMIS sa má používať s opatrnosťou s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A s úzkymi terapeutickými rozsahmi (napr. alfentanil, fentanyl a chinidín), pretože súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniam plazmatických koncentrácií substrátov CYP3A. Odporúča sa pozorné sledovanie a/alebo úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A (pozri časť 4.5).

Počas prvých 2 týždňov po začatí a ukončení liečby letermovírom (pozri časť 4.5) a takisto po zmene cesty podávania letermoviru sa všeobecne odporúča zvýšené sledovanie hladín cyklosporínu, takrolimu, sirolimu.

Letermovir je stredne silný induktor enzýmov a transportérov. Indukcia môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám niektorých metabolizovaných a transportovaných liekov (pozri časť 4.5). Odporúča sa preto terapeutické sledovanie hladín lieku (therapeutic drug monitoring, TDM) pre vorikonazol. Súbežnému používaniu dabigatranu je potrebné sa vyhnúť kvôli riziku zníženia účinnosti dabigatranu.

Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných OATP1B1/3 ako sú napríklad mnohé statíny (pozri časť 4.5 a tabuľku 1).

Pomocné látky

PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Všeobecné informácie o rozdieloch v expozícii medzi rôznymi liečebnými režimami letermoviru

-Odhadované plazmatické expozície letermoviru sú odlišné v závislosti od použitého režimu dávkovania (pozri tabuľku v časti 5.2). Klinické následky liekových interakcií letermoviru budú preto závisieť od toho, aký režim letermoviru sa použije a či sa letermovir kombinuje s cyklosporínom alebo nie.

-Kombinácia cyklosporínu a letermoviru môže viesť k výraznejším alebo ďalším účinkom na súbežne podávané lieky v porovnaní s letermovirom samotným (pozri tabuľku 1).

Vplyv iných liekov na letermovir

Cesty eliminácie letermoviru *in vivo* sú biliárna exkrécia a glukuronidácia. Relatívny význam týchto ciest nie je známy. Obidve cesty eliminácie zahŕňajú aktívne vychytávanie hepatocytmi prostredníctvom transportérov pečeneového vychytávania OATP1B1/3. Glukuronidácia letermoviru je po vychytávaní sprostredkovaná UGT1A1 a 3. Zdá sa, že letermovir taktiež podlieha efluxu sprostredkovanému P-gp a BCRP v pečeni a črevách (pozri časť 5.2).

Induktory enzýmov metabolizujúcich lieky alebo transportérov

Súbežné podávanie PREVYMISU (s cyklosporínom alebo bez neho) so silnými a stredne silnými induktormi transportérov (napr. P-gp) a/alebo enzýmov (napr. UGT) sa neodporúča, pretože to môže viesť k subterapeutickej expozícii letermoviru (pozri tabuľku 1).

- Príkladmi silných induktorov sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifabutín a fenobarbital.
- Príkladmi stredne silných induktorov sú tioridazín, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirín.

Súbežné podávanie s rifampicínom viedlo na začiatku k zvýšeniu plazmatických koncentrácií letermoviru (z dôvodu inhibície OATP1B1/3 a/alebo P-gp), čo nie je klinicky významné, nasledovanému klinicky významnými zníženiami plazmatických koncentrácií letermoviru (z dôvodu indukcie P-gp/UGT) pri pokračovaní v súbežnom podávaní rifampicínu (pozri tabuľku 1).

Ďalší vplyv iných liekov na letermovir relevantný pri kombinovaní s cyklosporínom

Inhibitory OATP1B1 alebo 3

Súbežné podávanie PREVYMISU s liekmi, ktoré inhibujú transportéry OATP1B1/3, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám letermoviru. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne

s cyklosporínom (silný inhibítor OATP1B1/3), odporúčaná dávka PREVYMISU je 240 mg jedenkrát denne (pozri tabuľku 1 a časti 4.2 a 5.2). Odporúča sa opatrnosť, ak sa ďalšie inhibítory OATP1B1/3 pridávajú k letermoviru kombinovanému s cyklosporínom.

- Příkladmi inhibítorov OATP1B1 sú gemfibrozil, erytromycín, klaritromycín a viaceré inhibítory proteázy (atazanavir, simeprevir).

Inhibítory P-gp/BCRP

Výsledky *in vitro* naznačujú, že letermovir je substrátom P-gp/BCRP. Zmeny plazmatických koncentrácií letermoviru z dôvodu inhibície P-gp/BCRP itakonazolom neboli klinicky významné.

Vplyv letermoviru na iné lieky

Lieky eliminované hlavne prostredníctvom metabolizmu alebo ovplyvnené aktívnym transportom

Letermovir je všeobecný induktor enzýmov a transportérov *in vivo*. Pokiaľ určitý enzým alebo transportér nie je inhibovaný (pozri nižšie), možno očakávať indukciu. Letermovir môže preto viesť k zníženej plazmatickej expozícii a môže znížiť účinnosť tých súbežne podávaných liekov, ktoré sú eliminované hlavne prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnym transportom.

Veľkosť indukčného účinku je závislá od cesty podávania letermoviru a od toho, či sa súbežne používa aj cyklosporín. Plný indukčný účinok sa očakáva 10-14 dní po začatí liečby letermovirom. Čas potrebný na dosiahnutie rovnovážneho stavu určitého ovplyvneného lieku bude taktiež ovplyvňovať čas potrebný na dosiahnutie plného účinku na plazmatické koncentrácie.

Letermovir je inhibítor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3 *in vitro* v koncentráciách významných *in vivo*. Štúdie *in vivo* sú dostupné a vyhodnocujú čistý účinok na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 a ďalej na CYP2C19. Čistý účinok *in vivo* na ďalšie uvedené enzýmy a transportéry nie je známy. Podrobné informácie sú uvedené nižšie.

Nie je známe, či letermovir môže ovplyvniť expozíciu piperacilínu/tazobaktámu, amfotericínu B a mikafungínu. Možná interakcia medzi letermovirom a týmito liekmi sa neskúmala. Existuje teoretické riziko zníženej expozície kvôli indukcii, ale veľkosť účinku a tým ani klinický význam nie sú v súčasnosti známe.

Lieky metabolizované CYP3A

Letermovir je stredne silný inhibítor CYP3A *in vivo*. Súbežné podávanie PREVYMISU s perorálnym midazolamom (substrát CYP3A) vedie k 2- až 3-násobne zvýšeným plazmatickým koncentráciám midazolamu. Súbežné podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významným zvýšeniam plazmatických koncentrácií súbežne podávaných substrátov CYP3A (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

- Příkladmi takýchto liekov sú niektoré imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus), inhibítory HMG-CoA reduktázy a amiodarón (pozri tabuľku 1). Pimozid a námeľové alkaloidy sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

Veľkosť inhibičného účinku na CYP3A je závislá od cesty podávania letermoviru a od toho, či sa súbežne používa aj cyklosporín.

V dôsledku časovo závislej inhibície a simultánnej indukcie nie je možné dosiahnuť čistý inhibičný účinok na enzýmy skôr, ako po 10-14 dňoch. Čas potrebný na dosiahnutie rovnovážneho stavu určitého ovplyvneného lieku bude taktiež ovplyvňovať čas potrebný na dosiahnutie plného účinku na plazmatické koncentrácie. Po ukončení liečby trvá 10-14 dní kým inhibičný účinok vymizne. Ak sa použije sledovanie hladín, tak sa to odporúča počas prvých 2 týždňov po začatí a ukončení liečby letermovirom (pozri časť 4.4) a takisto aj po zmene cesty podávania letermoviru.

Lieky transportované OATP1B1/3

Letermovir je inhibítor transportérov OATP1B1/3. Podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi OATP1B1/3.

- Príkladmi takýchto liekov sú inhibitory HMG-CoA reduktázy, fexofenadín, repaglinid a glyburid (pozri tabuľku 1). Pri porovnávaní režimu letermoviru podávaného bez cyklosporínu je účinok výraznejší po intravenóznom ako po perorálnom letermovire. Rozsah inhibície OATP1B1/3 na súbežne podávané lieky je pravdepodobne väčší, ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom (silný inhibitor OATP1B1/3). To sa má vziať do úvahy, ak sa režim letermoviru zmení počas liečby substrátom OATP1B1/3.

Lieky metabolizované CYP2C9 a/alebo CYP2C19

Súbežné podávanie PREVYMISU s vorikonazolom (substrát CYP2C19) vedie k významne zníženým plazmatickým koncentráciám vorikonazolu, čo naznačuje, že letermovir je induktor CYP2C19. CYP2C9 je pravdepodobne tiež indukovaný. Letermovir potenciálne znižuje expozíciu substrátom CYP2C9 a/alebo CYP2C19, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám.

- Príkladmi takýchto liekov sú warfarín, vorikonazol, diazepam, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidín, tolbutamid (pozri tabuľku 1).

Očakáva sa, že účinok bude menej výrazný pri perorálnom letermovire bez cyklosporínu ako pri intravenóznom letermovire s cyklosporínom alebo bez neho alebo pri perorálnom letermovire s cyklosporínom. To sa má vziať do úvahy, ak sa režim letermoviru mení počas liečby substrátom CYP2C9 alebo CYP2C19. Ohľadom časového priebehu interakcie pozri tiež všeobecné informácie o indukcii vyššie.

Lieky metabolizované CYP2C8

Letermovir inhibuje CYP2C8 *in vitro*, ale na základe svojho indukčného potenciálu môže CYP2C8 aj indukovať. Čistý účinok *in vivo* nie je známy.

-Príkladom lieku, ktorý je eliminovaný hlavne prostredníctvom CYP2C8, je repaglinid (pozri tabuľku 1). Súbežné používanie repaglinidu a letermoviru s cyklosporínom alebo bez neho sa neodporúča.

Lieky transportované P-gp v črevách

Letermovir je induktor intestinálneho P-gp. Podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významnému zníženiu plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú vo významnej miere transportované P-gp v črevách, ako sú dabigatran a sofosbuvir.

Lieky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 alebo transportované BCRP alebo OATP2B1

Letermovir je všeobecný induktor *in vivo*, ale taktiež sa pozorovalo, že inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1 *in vitro*. Čistý účinok *in vivo* nie je známy. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov, sa preto môžu zvýšiť alebo znížiť, ak sa podávajú súbežne s letermovirom. Odporúča sa ďalšie sledovanie, pozri súhrn charakteristických vlastností takýchto liekov.

- Príkladom lieku metabolizovaného CYP2B6 je bupropión.

- Príkladmi liekov metabolizovaných UGT1A1 sú raltegravir a dolutegravir.

- Príkladmi liekov transportovaných BCRP sú rosuvastatín a sulfasalazín.

- Príkladom lieku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

Lieky transportované renálnym transportérom OAT3

Údaje *in vitro* naznačujú, že letermovir je inhibitor OAT3; letermovir môže preto inhibovať OAT3 *in vivo*. Plazmatické koncentrácie liekov transportovaných OAT3 sa môžu zvýšiť.

- Príkladmi liekov transportovaných OAT3 sú ciprofloxacín, tenofovir, imipeném a cilastatín.

Všeobecné informácie

Ak sa úpravy dávky súbežne podávaných liekov vykonajú z dôvodu liečby PREVYMISOM, dávky sa majú opätovne upraviť po dokončení liečby PREVYMISOM. Úprava dávky môže byť potrebná aj pri zmene cesty podávania alebo pri zmene imunosupresíva.

V tabuľke 1 je uvedený zoznam potvrdených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií. Uvedené liekové interakcie sú založené na štúdiách vykonaných s PREVYMISOM alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu objaviť pri PREVYMISE (pozri časti 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

Tabuľka 1: Interakcie a odporúčania na dávky pri podávaní s inými liekmi. Všímnite si, že tabuľka nie je rozsiahla, ale uvádza príklady klinicky významných interakcií. Taktiež pozrite všeobecný text vyššie ohľadom liekových interakcií.

Pokiaľ to nie je inak uvedené, interakčné štúdie boli uskutočnené s perorálnym letermovirom bez cyklosporínu. Prosím, všimnite si, že interakčný potenciál a klinické následky sa môžu líšiť v závislosti od toho, či sa letermovir podáva perorálne alebo intravenózne a či sa súbežne používa cyklosporín. Pri zmene cesty podávania alebo ak sa mení imunosupresívum, sa má opakovane prezrieť odporúčanie ohľadom súbežného podávania.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Antibiotiká		
nafcilín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Nafcilín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a nafcilínu sa neodporúča.
Antimykotiká		
flukonazol (400 mg jednorazová dávka)/letermovir (480 mg jednorazová dávka)	↔ flukonazolu AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermoviru AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcia pri rovnovážnom stave sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ flukonazolu ↔ letermoviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
itrakonazol (200 mg jedenkrát denne PO)/ letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↔ itrakonazolu AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermoviru AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
posakonazol [‡] (300 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ posakonazolu AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrát denne)/ letermovir (480 mg denne)	↓ vorikonazolu AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcia CYP2C9/19)	Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovirom a takisto po zmene cesty podávania letermoviru alebo imunosupresíva sa odporúča TDM pre vorikonazol.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Lieky proti mykobaktériám		
rifabutín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Rifabutín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a rifabutínu sa neodporúča.
rifampicín		Viacnásobné dávky rifampicínu znižujú plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a rifampicínu sa neodporúča.
(600 mg jednorazová dávka PO)/ letermovir (480 mg jednorazová dávka PO)	↔ letermoviru AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo P-gp)	
(600 mg jednorazová dávka intravenózne)/ letermovir (480 mg jednorazová dávka PO)	↔ letermoviru AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo P-gp)	
(600 mg jedenkrát denne PO)/ letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↓ letermoviru AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (súhrn inhibície OATP1B1/3 a/alebo P-gp a indukcie P-gp/UGT)	
(600 mg jedenkrát denne PO (24 hodín po rifampicíne)) [§] / letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↓ letermoviru AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcia P-gp/UGT)	
Antipsychotiká		
tioridazín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Tioridazín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a tioridazínu sa neodporúča.
Antagonisty endotelínu		
bosentán	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Bosentán môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a bosentánu sa neodporúča.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Antivirotiká		
aciklovir [‡] (400 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ acikloviru AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
valaciklovir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ valacikloviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Rastlinné prípravky		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Ľubovník bodkovaný môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a ľubovníka bodkovaného je kontraindikované.
Lieky proti HIV		
efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT) ↑ alebo ↓ efavirenu (inhibícia alebo indukcia CYP2B6)	Efavirenz môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a efavirenu sa neodporúča.
etravirín, nevirapín, ritonavir, lopinavir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Tieto antivirotiká môžu znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU s týmito antivirotikami sa neodporúča.
Inhibítory HMG-CoA reductázy		
atorvastatín [‡] (20 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ atorvastatínu AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibícia CYP3A, OATP1B1/3)	Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať. Dávka atorvastatínu nemá presiahnuť 20 mg denne, ak sa podáva súbežne s PREVYMISOM [#] . Hoci sa to neskúmalo, očakáva sa, že ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia plazmatických koncentrácií atorvastatínu bude väčší ako so samotným PREVYMISOM. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, atorvastatín je kontraindikovaný.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
simvastatín, pitavastatín, rosuvastatín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ inhibítorov HMG-CoA reductázy (inhibícia CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir môže podstatne zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto statínov. Súbežné používanie so samotným PREVYMISOM sa neodporúča. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, používanie týchto statínov je kontraindikované.
fluvastatín, pravastatín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ inhibítorov HMG-CoA reductázy (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo BCRP)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie statínov. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s týmito statínmi, môže byť potrebné zníženie dávky statínu [#] . Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pravastatín sa neodporúča, kým u fluvastatínu môže byť potrebné zníženie dávky [#] . Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať.
Imunosupresíva		
cyklosporín (50 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg denne)	↑ cyklosporínu AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibícia CYP3A)	Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.1).
cyklosporín (200 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg denne)	↑ letermoviru AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibícia OATP1B1/3)	Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií cyklosporínu v celej krvi a dávka cyklosporínu sa má náležite upraviť [#] .
mofetil-mykofenolát (1 g jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ kyseliny mykofenolovej AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermoviru AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
sirolimus [‡] (2 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ sirolimu AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibícia CYP3A) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií sirolimu v celej krvi a dávka sirolimu sa má náležite upraviť [#] . Pri začatí a vysadení súbežného podávania cyklosporínu s PREVYMISOM sa odporúča časté sledovanie koncentrácií sirolimu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pre špecifické odporúčania na dávkovanie pri používaní sirolimu s cyklosporínom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností sirolimu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia koncentrácií sirolimu môže byť väčší ako so samotným PREVYMISOM.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ takrolimu AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibícia CYP3A)	Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií takrolimu v celej krvi a dávka takrolimu sa má náležite upraviť [#] .
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denne)	↔ letermoviru AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Perorálne kontraceptíva		
etinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) jednorazová dávka/ letermovir (480 mg denne)	↔ 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)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Iné perorálne kontraceptívne steroidy so systémovým účinkom	Riziko ↓ kontraceptívnych steroidov	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie iných perorálnych kontraceptívnych steroidov a ovplyvniť tým ich účinnosť. Na zabezpečenie adekvátneho kontraceptívneho účinku perorálnym kontraceptívom sa majú zvoliť lieky s obsahom EE a LNG.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Antidiabetiká		
repaglinid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ alebo ↓ repaglinidu (indukcia CYP2C8, inhibícia CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie repaglinidu. (Čistý účinok nie je známy). Súbežné používanie sa neodporúča. Očakáva sa, že ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, plazmatické koncentrácie repaglinidu sa zvýšia v dôsledku ďalšej inhibície OATP1B cyklosporínom. Súbežné používanie sa neodporúča [#] .
glyburid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ glyburidu (inhibícia OATP1B1/3, inhibícia CYP3A, indukcia CYP2C9)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie glyburidu. Počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovírom a takisto po zmene cesty podávania letermoviru sa odporúča časté sledovanie koncentrácií glukózy. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pre špecifické odporúčania na dávkovanie pozri tiež súhrn charakteristických vlastností glyburidu.
Antiepileptiká (pozri tiež všeobecný text)		
karbamazepín, fenobarbital	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Karbamazepín alebo fenobarbital môžu znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a karbamazepínu alebo fenobarbitalu sa neodporúča.
fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT) ↓ fenytoínu (indukcia CYP2C9/19)	Fenytoín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie fenytoínu. Súbežné podávanie PREVYMISU a fenytoínu sa neodporúča.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Perorálne antikoagulancia		
warfarín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ warfarínu (indukcia CYP2C9)	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie warfarínu. Ak sa warfarín podáva súbežne s liečbou PREVYMISOM, je potrebné vykonávať časté sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR) [#] . Počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovirom a takisto po zmene cesty podávania letermoviru alebo imunosupresíva sa odporúča sledovanie.
dabigatran	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ dabigatranu (indukcia intestinálneho P-gp)	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie dabigatranu a môže znížiť účinnosť dabigatranu. Súbežnému používaniu dabigatranu je potrebné sa vyhnúť kvôli riziku zníženej účinnosti dabigatranu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dabigatran je kontraindikovaný.
Sedatíva		
midazolam (1 mg jednorazová dávka intravenózne)/ letermovir (240 mg jedenkrát denne p.o.)	↑ midazolamu intravenózne: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	Počas súbežného podávania PREVYMISU s midazolamom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie pre útlm dýchania a/alebo predĺženú sedáciu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu [#] . Zvýšenie plazmatickej koncentrácie midazolamu môže byť väčšie, ak sa perorálny midazolam podáva s letermovirom v klinickej dávke oproti skúmanej dávke.
midazolam (2 mg jednorazová dávka p.o.)/ letermovir (240 mg jedenkrát denne p.o.)	p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibícia CYP3A)	

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Agonisty opioidných receptorov		
Príklady: alfentanil, fentanyl	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ opiátov metabolizovaných CYP3A (inhibícia CYP3A)	Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie pre nežiaduce reakcie súvisiace s týmito liekmi. Môže byť potrebná úprava dávky opiátov metabolizovaných CYP3A [#] (pozri časť 4.4). Sledovanie sa odporúča aj pri zmene cesty podávania. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia plazmatických koncentrácií opiátov metabolizovaných CYP3A môže byť väčší. Počas súbežného podávania PREVYMISU v kombinácii s cyklosporínom a alfentanilom alebo fentanylom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie pre útlm dýchania a/alebo predĺženú sedáciu. Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností (pozri časť 4.4).
Antiarytmiká		
amiodarón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ amiodarónu (primárne inhibícia CYP3A a inhibícia alebo indukcia CYP2C8)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie amiodarónu. Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie pre nežiaduce reakcie súvisiace s amiodarónom. Ak sa amiodarón podáva súbežne s PREVYMISOM, je potrebné vykonávať pravidelné sledovanie koncentrácií amiodarónu [#] .
chinidín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ chinidínu (inhibícia CYP3A)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie chinidínu. Počas podávania PREVYMISU s chinidínom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie. Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností [#] .
Lieky na kardiovaskulárny systém		
digoxín [‡] (0,5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denne)	↔ digoxínu AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcia P-gp)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory protónovej pumpy		
omeprazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ omeprazolu (indukcia CYP2C19) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C19. Môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
pantoprazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ pantoprazolu (pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP2C19) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C19. Môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.
Látky podporujúce bdelosť		
modafinil	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Modafinil môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a modafinilu sa neodporúča.
*Táto tabuľka neobsahuje všetky informácie. [†] ↓ = pokles, ↑ = zvýšenie ↔ = žiadna klinicky významná zmena [‡] Štúdia jednocestnej interakcie hodnotia vplyv letermoviru na súbežne podávaný liek. [§] Tieto údaje vyplývajú z účinku rifampicínu na letermovir 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu. [#] Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností.		

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa použitia letermoviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

PREVYMIS sa neodporúča počas gravidity a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa letermovir vylučuje do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie letermoviru do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu PREVYMISOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U potkanov sa neobjavili žiadne účinky na fertilitu samíc. Ireverzibilná testikulárna toxicita a porucha fertility sa pozorovala u samcov potkana, ale nepozorovala sa u samcov myši ani samcov opíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PREVYMIS môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola počas liečby PREVYMISOM hlásená únava a vertigo, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti PREVYMISU bolo založené na troch klinických skúšaní fázy 3.

HSCT

V štúdií P001 dostávalo 565 príjemcov HSCT PREVYMIS alebo placebo počas 14 týždňov po transplantácii a boli sledovaní z dôvodu bezpečnosti až do konca 24. týždňa po transplantácii (pozri časť 5.1). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami objavujúcimi sa u minimálne 1 % osôb v skupine s PREVYMISOM a vo vyššej frekvencii ako pri placebe boli: nevoľnosť (7,2 %), hnačka (2,4 %) a vracanie (1,9 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k vysadeniu PREVYMISU, boli: nevoľnosť (1,6 %), vracanie (0,8 %) a bolesť brucha (0,5 %).

V štúdií P040 dostávalo 218 príjemcov HSCT PREVYMIS alebo placebo od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT a boli sledovaní z dôvodu bezpečnosti až do konca 48. týždňa po HSCT (pozri časť 5.1). Hlásené nežiaduce reakcie boli konzistentné s bezpečnostným profilom PREVYMISU opísaným v štúdií P001.

Transplantácia obličky

V štúdií P002 dostávalo 292 príjemcov transplantovanej obličky PREVYMIS počas 28 týždňov (~200 dní) po transplantácii (pozri časť 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zistili u pacientov užívajúcich PREVYMIS v klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie zistené pri PREVYMISE

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
menej časté	znížená chuť do jedla
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	dysgeúzia, bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	nevoľnosť, hnačka, vracanie
menej časté	bolesť brucha
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
menej časté	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	svalové spazmy
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	zvýšený kreatinín v krvi
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
menej časté	únava, periférny edém

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna skúsenosť s predávkovaním PREVYMISOM u ľudí. Počas klinických skúšaní fázy 1 dostávalo 86 zdravých osôb dávky pohybujúce sa v rozmedzí od 720 mg/deň do 1 440 mg/deň PREVYMISU počas až 14 dní. Profil nežiaducich reakcií bol podobný ako pri klinickej dávke 480 mg/deň. Pri predávkovaní PREVYMISOM neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta pre nežiaduce reakcie a začatie vhodnej symptomatickej liečby.

Nie je známe, či dialýza bude viesť k významnému odstráneniu PREVYMISU zo systémovej cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AX18

Mechanizmus účinku

Letermovir inhibuje komplex DNA terminázy CMV, ktorý je potrebný na štiepenie a zbalenie vírusovej progénovej DNA. Letermovir ovplyvňuje tvorbu genómov so správnou dĺžkou jednotiek a narúša dozrievanie viriónov.

Antivírusová aktivita

Stredná hodnota EC₅₀ letermoviru proti vzorke klinických izolátov CMV v bunkovej kultúre modelu infekcie bola 2,1 nmol/l (rozmedzie = 0,7 nmol/l až 6,1 nmol/l, n=74).

Vírusová rezistencia

V bunkovej kultúre

Gény UL51, UL56 a UL89 CMV kódujú podjednotky DNA terminázy CMV. V bunkovej kultúre boli potvrdené mutanty CMV so zníženou citlivosťou na letermovir. Hodnoty EC₅₀ pre rekombinantné mutanty CMV exprimujúce substitúcie lokalizované v pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) boli 1,6- až < 10-násobne vyššie ako hodnoty pre referenčný divoký typ vírusu; je nepravdepodobné, že by boli tieto substitúcie klinicky významné. Hodnoty EC₅₀ pre rekombinantné mutanty CMV exprimujúce pUL51 so substitúciou A95V alebo pUL56 so substitúciami N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T boli 10- až 9 300-násobne vyššie ako hodnoty pre referenčný divoký typ vírusu; niektoré z týchto substitúcií boli pozorované u pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie počas klinických skúšaní (pozri nižšie).

V klinických skúšaníach

V skúšaní fázy 2b hodnotiacom letermovir v dávkach 60, 120 alebo 240 mg/deň alebo placebo až do 84 dní u 131 príjemcov HSCT sa na vzorkách získaných od 12 osôb liečených letermovirom, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie a u ktorých boli vzorky dostupné na analýzu, vykonala analýza DNA sekvencie zvolenej oblasti UL56 (aminokyseliny 231 až 369). U jednej osoby (ktorá dostávala 60 mg/deň) sa objavil genotypový variant (GV) rezistentný voči letermoviru (V236M).

V skúšaní fázy 3 (P001) sa na vzorkách získaných od 40 osôb liečených letermovirom v populácii FAS, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie a u ktorých boli vzorky dostupné na analýzu, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL56 a UL89. U dvoch osôb boli detegované GV rezistentné voči letermoviru, u oboch so substitúciami lokalizovanými v pUL56. Jedna osoba mala substitúciu V236M a druhá osoba mala substitúciu E237G. Jedna ďalšia osoba, ktorá mala detegovateľnú DNA CMV na začiatku (a preto nebola zahrnutá v populácii FAS) mala v pUL56 substitúcie C325W a R369T detegované po ukončení podávania letermoviru.

V skúšaní fázy 3 (P040) sa na vzorkách získaných od 32 osôb (bez ohľadu na liečebnú skupinu), u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie alebo ktoré predčasne vystúpili zo skúšania s CMV virémiou, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL51, UL56 a UL89. Neboli zistené žiadne substitúcie súvisiace s rezistenciou voči letermoviru nad 5 % limitom validovaného testu.

V skúšaní fázy 3 (P002) sa na vzorkách získaných od 52 osôb liečených letermovirom, u ktorých došlo k ochoreniu vyvolanému CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo skúšania s CMV virémiou, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL51, UL56 a UL89. Neboli zistené žiadne substitúcie súvisiace s rezistenciou voči letermoviru nad 5 % limitom validovaného testu.

Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia je nepravdepodobná s liekmi s rozdielnym mechanizmom účinku. Letermovir je plne účinný proti populáciám vírusov so substitúciami spôsobujúcimi rezistenciu voči inhibítorom DNA polymerázy CMV (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Panel rekombinantných kmeňov CMV so substitúciami spôsobujúcimi rezistenciu voči letermoviru bol plne citlivý na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výnimkou rekombinantného kmeňa so substitúciou E237G v pUL56, ktorá spôsobuje 2,1-násobný pokles citlivosti voči gancikloviru v porovnaní s divokým typom vírusu.

Elektrofyziológia srdca

Vplyv letermoviru v dávkach až do 960 mg podávaných intravenózne na QTc interval sa hodnotil v randomizovanom, placebom a aktívne kontrolovanom (moxifloxacín 400 mg perorálne) dôkladnom skúšaní QT s jednorazovou dávkou a 4 obdobiami prekriženia u 38 zdravých osôb. Letermovir po intravenózne dávke 960 mg nepredlžuje QTc interval v klinicky významnom rozsahu s plazmatickými koncentráciami približne 2-násobne vyššími ako pri intravenózne dávke 480 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí CMV-séropozitívni príjemcovia [R+] alogénneho štepu krvotvorných kmeňových buniek

P001: Profylaxia počas 14 týždňov (~100 dní) po HSCT

Na vyhodnotenie profylaxie letermovírom ako preventívnej metódy pri infekcii alebo ochorení vyvolanom CMV sa účinnosť letermoviru hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy 3 (P001) u dospelých CMV-séropozitívnych príjemcov [R+] alogénneho HSCT. Osoby boli randomizované (2:1) na podávanie buď letermoviru v dávke 480 mg jedenkrát denne upravenej na 240 mg, ak sa podávala súbežne s cyklosporínom, alebo na placebo. Randomizácia bola stratifikovaná skúšajúcim pracoviskom a rizikom (vysoké oproti nízkemu) reaktivácie CMV v čase vstupu do štúdie. Letermovir sa začal podávať po HSCT (0. – 28. deň po HSCT) a v podávaní sa pokračovalo do konca 14. týždňa po HSCT. Letermovir sa podával buď perorálne alebo intravenózne; dávka letermoviru bola rovnaká bez ohľadu na cestu podávania. Osoby boli sledované do konca 24. týždňa po HSCT pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti s pokračovaním sledovania do konca 48. týždňa po HSCT.

DNA CMV sa sledovala u účastníkov týždenne do konca 14. týždňa po HSCT a následne každé dva týždne až do konca 24. týždňa po HSCT so začatím štandardnej preemptívnej terapie CMV, ak sa hladina DNA CMV v krvi považovala za klinicky významnú. V sledovaní osôb sa pokračovalo až do konca 48. týždňa po HSCT.

Spomedzi 565 liečených osôb 373 osôb dostávalo letermovir (vrátane 99 osôb, ktoré dostali minimálne jednu intravenóznú dávku) a 192 dostávalo placebo (vrátane 48 osôb, ktoré dostali minimálne jednu intravenóznú dávku). Medián času do začatia podávania letermoviru bol 9 dní po transplantácii. Tridsaťsedem percent (37 %) osôb malo prijatý štep na začiatku. Medián veku bol 54 rokov (rozmedzie: 18 až 78 rokov); 56 (15 %) osôb bolo vo veku 65 rokov a starších; 58 % bolo mužov; 82 % bolo bielej; 10 % bolo ázijskej; 2 % boli čiernej alebo africkej a 7 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy. Na začiatku 50 % osôb dostávalo myeloablatívny režim, 52 % dostávalo cyklosporín a 42 % dostávalo takrolimus. Najčastejšími primárnymi dôvodmi pre transplantáciu boli akútna myeloblastová leukémia (38 %), myeloblastický syndróm (15 %) a lymfóm (13 %). Dvanásť percent (12 %) osôb bolo na začiatku pozitívnych na DNA CMV.

Na začiatku malo 31 % osôb vysoké riziko reaktivácie na základe definície jedným alebo viacerými z nasledujúcich kritérií: darca s príbuzným ľudským leukocytovým antigénom (HLA) (súrodeneц) s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich troch lokusov na géne HLA: HLA-A, -B alebo -DR, haploidentický darca; nepríbuzný darca s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich štyroch lokusov na géne HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použitie pupočníkovej krvi ako zdroja kmeňových buniek; použitie štepov zbavených T-buniek *ex vivo*; reakcia štepu proti príjemcovi (Graft-Versus-Host Disease, GVHD) 2. alebo vyššieho stupňa vyžadujúca systémové kortikosteroidy.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti klinicky významnej infekcie CMV v štúdiu P001 sa definoval ako výskyt DNA CMV v krvi vyžadujúci preemptívnu terapiu proti CMV (pre-emptive therapy, PET) alebo výskyt ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne. Použila sa metóda pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie (Non-Completer=Failure, NC=F), kde osoby, ktoré prerušili štúdiu pred 24. týždňom po HSCT alebo u nich nebol dostupný výsledok v 24. týždni po HSCT, sa započítali ako zlyhanie.

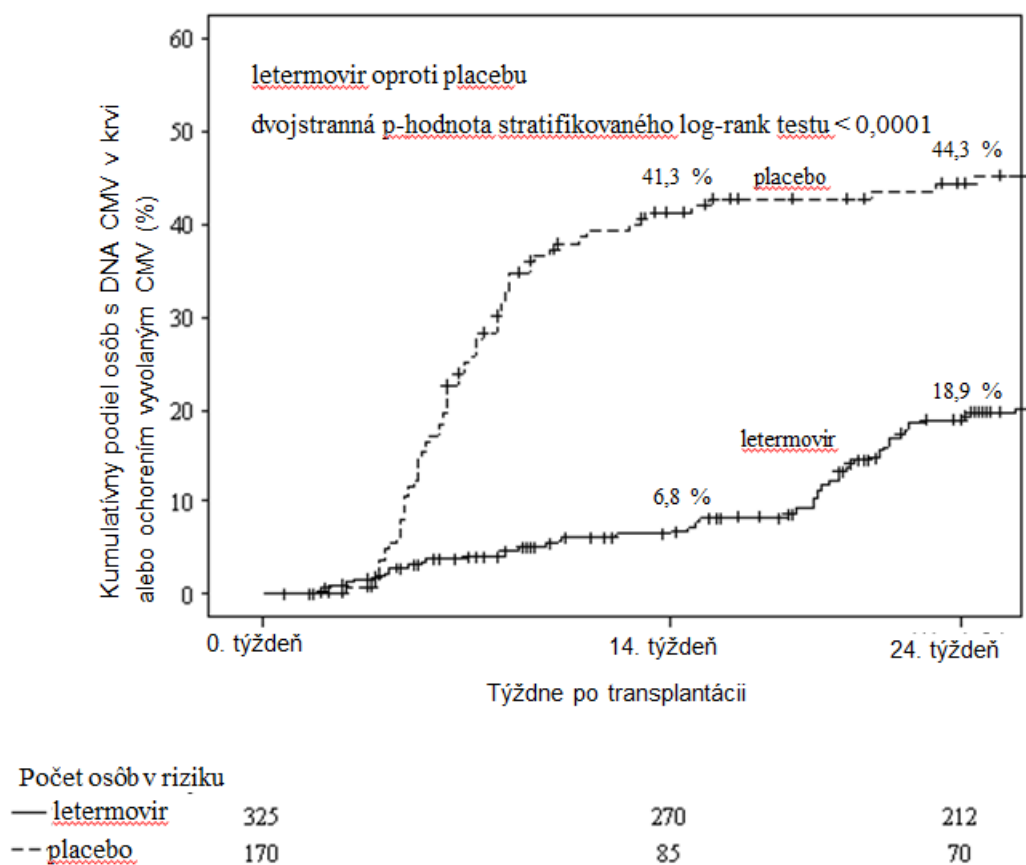
Pri letermovire sa preukázala vyššia účinnosť oproti placebo v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 3. Odhadovaný rozdiel liečby -23,5 % bol štatisticky významný (jednostranná p-hodnota < 0,0001).

Tabuľka 3: P001: Výsledky účinnosti u príjemcov HSCT (metóda NC = F, populácia FAS).

Parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (podiel pacientov so zlyhaním profylaxie počas 24 týždňov)	122 (37,5)	103 (60,6)
Dôvody zlyhania [†]		
Klinicky významná infekcia CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
DNA CMV v krvi vyžadujúca PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne	5 (1,5)	3 (1,8)
Prerušenie štúdie	56 (17,2)	27 (15,9)
Chýbajúci výsledok	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir-placebo) [§]		
Rozdiel (95 % IS)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-hodnota	< 0,0001	
[†] Kategórie zlyhania sa vzájomne vylučujú a sú založené na hierarchii kategórií v uvedenom poradí. [§] 95 % IS a p-hodnota pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (vysoké alebo nízke riziko). Na vyjadrenie štatistickej významnosti sa použila jednostranná p-hodnota ≤ 0,0249. FAS = celý analyzovaný súbor (full analysis set); FAS zahŕňa randomizované osoby, ktoré dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku a vylučuje osoby s detegovateľnou DNA CMV na začiatku. Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda NC = F (pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie). Pri metóde NC=F sa zlyhanie definovalo ako všetky osoby s klinicky významnou infekciou CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie alebo u nich nebol dostupný výsledok v návštevnom okne v 24. týždni po transplantácii. N = počet osôb v každej liečebnej skupine. n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii. Poznámka: Podiel osôb s detegovateľnou vírusovou DNA CMV v deň 1, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV počas 24 týždňov po HSCT bol v skupine s letermovirom 64,6 % (31/48) v porovnaní s 90,9 % (20/22) v skupine s placebom. Odhadovaný rozdiel (95 % IS pre rozdiel) bol -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %) s nominálnou jednostrannou p-hodnotou < 0,0048.		

Faktory súvisiace s výskytom DNA CMV v krvi po 14. týždni po HSCT medzi osobami liečenými letermovirom zahŕňali vysoké riziko pre reaktiváciu CMV na začiatku, GVHD, používanie kortikosteroidov a sérum donora negatívne na prítomnosť CMV.

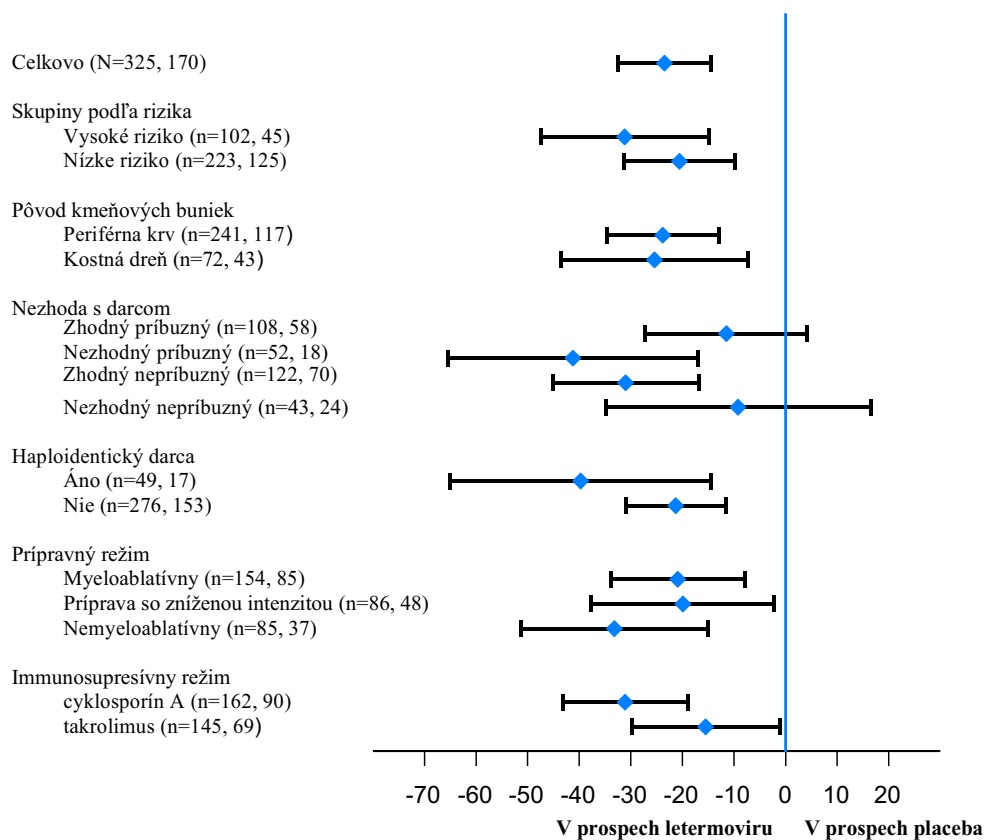
Obrázok 1: P001: Kaplanova-Meierova krivka času do začatia PET proti CMV alebo do vzniku ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne počas 24 týždňov po transplantácii u príjemcov HSCT (populácia FAS)



Neobjavili sa žiadne rozdiely vo výskyte prijatia štep alebo v čase do jeho prijatia medzi skupinou s PREVYMISOM a skupinou s placebom.

Účinnosť bola v podskupinách konzistentne v prospech letermoviru vrátane nízkeho a vysokého rizika pre reaktiváciu CMV, prípravných režimov a súbežných režimov obsahujúcich imunosupresíva (pozri obrázok 2).

Obrázok 2: P001: Forestova krivka podielu osôb, u ktorých sa začala PET proti CMV alebo s ochorením vyvolaným CMV v koncovom orgáne počas 24 týždňov po HSCT podľa vybraných podskupín (metóda NC=F, populácia FAS)



Rozdiel medzi letermovirom - placebom (%) a 95 % IS

NC=F, pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie (Non-Completer=Failure). Pri metóde NC=F sa osoby, ktoré prerušili štúdiu pred 24. týždňom po transplantácii alebo u ktorých nebol dostupný výsledok v 24. týždni po transplantácii, započítali ako zlyhanie.

P040: Profylaxia od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT

Účinnosť predĺženia profylaxie letermovirom od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT u pacientov s rizikom neskorkej infekcie CMV a ochorenia vyvolaného CMV sa hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy 3 (P040) u dospelých CMV-séropozitívnych príjemcov [R+] alogénneho HSCT. Osoby vhodné na zaradenie, ktoré dokončili profylaxiu letermovirom počas ~100 dní po HSCT boli randomizované (2:1) na podávanie letermoviru alebo placebo od 14. týždňa do konca 28. týždňa po HSCT. Osoby boli sledované do konca 28. týždňa po HSCT pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti s pokračovaním sledovania bez liečby do konca 48. týždňa po HSCT.

Spomedzi 218 liečených osôb dostávalo 144 osôb letermovir a 74 dostávalo placebo. Medián veku bol 55 rokov (rozmedzie: 20 až 74 rokov); 62 % bolo mužov; 79 % bolo bielej; 11 % bolo ázijskej; 2 % boli čiernej a 10 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy. Najčastejšími dôvodmi pre transplantáciu boli akútna myeloblastová leukémia (42 %), akútna lymfoblastová leukémia (15 %) a myelodysplastický syndróm (11 %).

Pri vstupe do štúdie mali všetky osoby prítomné rizikové faktory pre neskorú infekciu CMV a ochorenie vyvolané CMV, pričom 64% osôb malo dva alebo viac rizikových faktorov. Rizikové faktory zahŕňali: darcu s príbuzným HLA (súrodeneck) s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich troch lókusov na géne HLA: HLA-A, -B alebo -DR; haploidentického darcu; nepríbuzného darcu s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich štyroch lókusov na géne

HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použitie pupočnikovej krvi ako zdroja kmeňových buniek; použitie štepov zbavených T-buniek *ex vivo*; príjem antitymocytového globulínu; príjem alemtuzumabu; použitie systémovo podávaného prednizónu (alebo ekvivalentu) v dávke ≥ 1 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní P040 bol výskyt klinicky významnej infekcie CMV počas 28 týždňov po HSCT. Klinicky významná infekcia CMV bola definovaná ako výskyt buď ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne alebo začatie PET proti CMV na základe zaznamenananej CMV virémie a klinického stavu osoby. Použila sa metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF), kde sa osoby, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie s virémiou, započítali ako zlyhania.

Pri letermovire sa preukázala vyššia účinnosť oproti placebo v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 4. Odhadovaný rozdiel liečby -16,1 % bol štatisticky významný (jednostranná p-hodnota = 0,0005). Účinnosť bola v podskupinách založených na charakteristikách osôb (vek, pohlavie, rasa) a rizikových faktoroch pre neskorú infekciu CMV a ochorenie vyvolané CMV konzistentne v prospech letermoviru.

Tabuľka 4: P040: Výsledky účinnosti u príjemcov HSCT s rizikom neskorej infekcie CMV a ochorenia vyvolaného CMV (metóda OF, populácia FAS)

Parameter	letermovir (letermovir ~200 dní) (N = 144) n (%)	placebo (letermovir ~100 dní) (N = 74) n (%)
Zlyhania*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinicky významná infekcia CMV počas 28 týždňov [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Začatie PET na základe zaznamenananej CMV virémie	1 (0,7)	11 (14,9)
Ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne	1 (0,7)	2 (2,7)
Prerušenie štúdie pred 28. týždňom z dôvodu CMV virémie	2 (1,4)	1 (1,4)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir (letermovir ~200 dní)-placebo (letermovir ~100 dní))[‡]		
Rozdiel (95 % IS)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-hodnota	0,0005	

* Kategórie zlyhania sa vzájomne vylučujú a sú založené na hierarchii kategórií v uvedenom poradí.

[†] Klinicky významná infekcia CMV bola definovaná ako ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne (dokázané alebo predpokladané) alebo začatie PET na základe zaznamenananej CMV virémie a klinického stavu osoby.

[‡] 95 % IS a p-hodnota pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (haploidentický darca áno alebo nie). Na vyjadrenie štatistickej významnosti sa použila jednostranná p-hodnota $\leq 0,0249$.

Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF). Pri metóde OF sa zlyhanie definovalo ako všetky osoby, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie s CMV virémiou od 14. týždňa (~100 dní)

do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT.
N = počet osôb v každej liečebnej skupine.
n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii.

P002: Dospelí CMV-séronegatívni príjemcovia transplantovanej obličky od CMV-séropozitívneho darcu [D+/R-]

Na vyhodnotenie profylaxie letermovírom ako preventívnej metódy pri ochorení vyvolanom CMV u príjemcov transplantovanej obličky sa účinnosť letermovíru hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívnym komparátorom kontrolovanom skúšaní non-inferiority fázy 3 (P002) u dospelých príjemcov transplantovanej obličky s vysokým rizikom [D+/R-]. Osoby boli randomizované (1:1) na podávanie buď letermovíru alebo valganciklovíru. Letermovir sa podával súbežne s aciklovirom. Valganciklovir sa podával súbežne s placebom k aciklovirom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa použitia alebo nepoužitia vysoko cytolytickej, antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie. Letermovir alebo valganciklovir sa začali podávať medzi 0. dňom a 7. dňom po transplantácii obličky a v podávaní sa pokračovalo do konca 28. týždňa (~200 dní) po transplantácii. Osoby boli sledované do konca 52. týždňa po transplantácii.

Spomedzi 589 liečených osôb dostávalo 292 osôb letermovir a 297 dostávalo valganciklovir. Medián veku bol 51 rokov (rozmedzie: 18 až 82 rokov); 72 % bolo mužov; 84 % bolo bielej; 2 % boli ázijskej; 9 % bolo čiernej; 17 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; a 60 % dostalo obličku od mŕtveho darcu. Najčastejšími primárnymi dôvodmi pre transplantáciu boli vrodené cystické ochorenie obličiek (17 %), hypertenzia (16 %) a diabetes/diabetická nefropatia (14 %).

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní P002 bol výskyt ochorenia vyvolaného CMV (CMV v koncovom orgáne alebo syndróm CMV, potvrdené nezávislou rozhodovacou komisiou) počas 52 týždňov po transplantácii. Použila sa metóda OF, kde sa osoby, ktoré predčasne vystúpili zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu alebo u nich neboli dostupné údaje v tom čase, nepovažovali za zlyhania.

Letermovir preukázal non-inferioritu k valganciklovirom v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: P002: Výsledky účinnosti u príjemcov transplantovanej obličky (metóda OF, populácia FAS)

Parameter	letermovir (N = 289) n (%)	valganciklovir (N = 297) n (%)
Výskyt ochorenia vyvolaného CMV* počas 52 týždňov	30 (10,4)	35 (11,8)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir-valganciklovir)[†]	-1,4 (-6,5; 3,8)[‡]	
Rozdiel (95 % IS)		

* Prípady ochorenia vyvolaného CMV potvrdené nezávislou rozhodovacou komisiou.

[†] 95 % IS pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (použitie/nepoužitie vysoko cytolytickej antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie).

[‡] Na základe 10 % hranice non-inferiority je letermovir non-inferiorný k valganciklovirom.

Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF). Pri metóde OF sa účastníci, ktorí predčasne vystúpili zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu nepovažovali za zlyhania.

Poznámka: Osobám randomizovaným do skupiny s letermovírom sa podával aciklovir na profylaxiu infekcie vyvolanej vírusom herpes simplex (HSV) a varicella zoster (VZV). Osobám randomizovaným do skupiny s valganciklovírom sa podávalo placebo k acikloviru.

N = počet osôb v každej liečebnej skupine.

n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii.

Účinnosť bola porovnateľná vo všetkých podskupinách, vrátane pohlavia, veku, rasy, oblasti a použitia/nepoužitia vysoko cytolytickej antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s PREVYMISOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre profylaxiu infekcie cytomegalovírusom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb bola farmakokinetika letermovíru opísaná po perorálnom a intravenóznom podaní. Expozícia letermovíru sa zvyšovala viac ako proporcionálne dávke pri perorálnom aj intravenóznom podaní. Pravdepodobný mechanizmus je saturácia/autoinhibícia OATP1B1/3. Farmakokinetika letermovíru bola opísaná aj po perorálnom a intravenóznom podaní u príjemcov HSCT (tabuľka 6) a po perorálnom podaní u príjemcov transplantovanej obličky (tabuľka 7).

Zdravé osoby

Geometrický priemer AUC v rovnovážnom stave bol 71 500 ng•hod/ml a geometrický priemer C_{max} v rovnovážnom stave bol 13 000 ng/ml pri letermovíre podávanom perorálne v dávke 480 mg jedenkrát denne.

Letermovir dosiahol rovnovážny stav za 9 až 10 dní s akumulárnym pomerom 1,2 pre AUC a 1 pre C_{max} .

Príjemcovia HSCT

AUC letermovíru bola odhadnutá pomocou analýz populačnej farmakokinetiky s použitím údajov z fázy 3 skúšania P001 (pozri tabuľku 6). Rozdiely v expozícii medzi liečebnými režimami nie sú klinicky významné; účinnosť bola v rámci rozsahu expozícií pozorovaných v štúdiu P001 konzistentná.

Tabuľka 6: Hodnoty AUC letermovíru (ng•hod/ml) u príjemcov HSCT

Liečebný režim	Medián (90 % predikčný interval)*
480 mg perorálne, bez cyklosporínu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózne, bez cyklosporínu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálne, s cyklosporínom	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózne, s cyklosporínom	70 300 (46 200, 106 000)
* Post-hoc predpovede populácie z analýzy populačnej FK s použitím údajov z fázy 3	

Príjemcovia transplantovanej obličky

AUC letermovíru bola odhadnutá pomocou analýz populačnej farmakokinetiky s použitím údajov z fázy 3 skúšania P002 (pozri tabuľku 7). Účinnosť bola v rámci rozsahu expozícií pozorovaných v skúšaní P002 konzistentná.

Tabuľka 7: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u príjemcov transplantovanej obličky

Liečebný režim	Medián (90 % predikčný interval)*
480 mg perorálne, bez cyklosporínu	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg perorálne, s cyklosporínom	57 700 (26 900, 135 000)
* Mediány a 90 % predikčné intervaly sú založené na simuláciách modelovania populačnej farmakokinetiky z fázy 3 s interindividuálnou variabilitou. Poznámka: Farmakokinetika letermoviru po i.v. podaní sa u príjemcov transplantovanej obličky neskúmala; očakávaná AUC po i.v. podaní je však podobná AUC odhadnutej pri modelovaní po i.v. podaní u príjemcov HSCT (tabuľka 6).	

Absorpcia

Letermovir sa rýchlo vstrebával s mediánom času do maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) 1,5 až 3,0 hodín a koncentrácie klesali bifázicky. U príjemcov HSCT bola biologická dostupnosť letermoviru odhadnutá na približne 35 % pri perorálnom letermovire v dávke 480 mg jedenkrát denne podávanej bez cyklosporínu. Interindividuálna variabilita pre biologickú dostupnosť bola odhadnutá na približne 37 %. U príjemcov transplantovanej obličky bola biologická dostupnosť letermoviru odhadnutá na približne 60 % pri perorálnom letermovire v dávke 480 mg jedenkrát denne podávanej bez cyklosporínu.

Vplyv cyklosporínu

U príjemcov HSCT spôsobilo súbežné podávanie cyklosporínu zvýšenie plazmatických koncentrácií letermoviru v dôsledku inhibície OATP1B. Biologická dostupnosť letermoviru bola odhadnutá na približne 85 % pri letermovire v dávke 240 mg jedenkrát denne perorálne podávanom pacientom súbežne s cyklosporínom.

Ak sa letermovir podáva súbežne s cyklosporínom, odporúčaná dávka letermoviru je 240 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Vplyv potravy

U zdravých osôb perorálne podanie 480 mg jednorazovej dávky letermoviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií nemalo žiadny vplyv na celkovú expozíciu (AUC) a viedlo k približne 30 % zvýšeniu maximálnych hladín (C_{max}) letermoviru. Letermovir sa môže podávať perorálne s jedlom alebo bez jedla tak, ako sa podával aj v klinických skúšaniach (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky sa priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave odhadol na 45,5 l po intravenóznom podaní u príjemcov HSCT.

Letermovir sa v rozsiahlej miere (98,2 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny nezávisle od rozmedzia koncentrácií (3 až 100 mg/l) hodnoteného *in vitro*. Určitá saturácia sa pozorovala pri nižších koncentráciách. Pomer rozdelenia letermoviru medzi krv a plazmu je 0,56 a je nezávislý od rozmedzia koncentrácií (0,1 až 10 mg/l) hodnoteného *in vitro*.

V predklinických štúdiách distribúcie sa letermovir distribuoval do orgánov a tkanív s najvyššími koncentraciami pozorovanými v gastrointestinálnom trakte, žlčovode a pečeni a s nízkymi koncentraciami v mozgu.

Biotransformácia

Väčšia časť zložiek súvisiacich s letermovirom v plazme je vo forme nezmenenej materskej látky (96,6 %). V plazme sa nezistili žiadne významné metabolity. Letermovir sa čiastočne eliminuje prostredníctvom glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1/1A3.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý terminálny polčas letermoviru u zdravých osôb je približne 12 hodín pri intravenóznom letermovire v dávke 480 mg. Hlavné cesty eliminácie letermoviru sú biliárna exkrécia a takisto aj priama glukuronidácia. Tento proces zahŕňa transportéry pečeneového vychytávania OATP1B1 a 3 nasledované glukuronidáciou katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky sa zdanlivý klírens letermoviru v rovnovážnom stave odhaduje na 4,84 l/hod po intravenóznom podaní 480 mg u príjemcov HSCT. Interindividuálna variabilita pre klírens sa odhaduje na 24,6 %.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného letermoviru sa 93,3 % izotopom značeného liečiva vylúčilo stolicou. Väčšia časť letermoviru sa vylúčila žľazou vo forme nezmenenej materskej látky s malým podielom (6 % dávky) vo forme acylglukuronidového derivátu v stolici. Acylglukuronid je v stolici nestabilný. Vylučovanie letermoviru močom bolo zanedbateľné (< 2 % dávky).

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie pečene

AUC neviazaného letermoviru bola približne o 81 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B [CP-B], skóre 7 – 9) a 4-násobne vyššia u osôb s ťažkou (Childova-Pughova trieda C [CP-C], skóre 10 – 15) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami. Zmeny expozície letermoviru u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú klinicky významné.

Výrazné zvýšenia expozície neviazanému letermoviru sa očakávajú u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v kombinácii so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Klinická štúdia u populácie s poruchou funkcie obličiek

AUC neviazaného letermoviru bola približne o 115 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (eGFR 31 až 56,8 ml/min/1,73 m²) a o 81 % vyššia u osôb s ťažkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami. Zmeny expozície letermoviru z dôvodu stredne ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie obličiek sa nepovažujú za klinicky významné. Osoby s ESRD sa neskúmali.

Po transplantácii obličky (P002)

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky bola AUC letermoviru približne o 12 % vyššia u osôb s miernou (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 60 až menej ako 90 ml/min), o 27 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 30 až menej ako 60 ml/min) a o 35 % vyššia u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 15 až menej ako 30 ml/min) v porovnaní s osobami s klírensom kreatinínu vyšším alebo rovným 90 ml/min. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.

Telesná hmotnosť

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky u zdravých osôb sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 18,7 % nižšia u osôb s telesnou hmotnosťou 80 – 100 kg v porovnaní s osobami s telesnou hmotnosťou 67 kg. Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u príjemcov transplantovanej obličky (P002) sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 26 % nižšia u osôb s telesnou hmotnosťou vyššou ako 80 kg v porovnaní s osobami s telesnou hmotnosťou nižšou alebo rovnou 80 kg. Tieto rozdiely nie sú klinicky významné.

Rasa

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky u zdravých osôb sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 33,2 % vyššia u príslušníkov ázijskej rasy v porovnaní s príslušníkmi bielej rasy. Táto zmena nie je klinicky významná.

Pohlavie

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky neexistuje žiadny rozdiel vo farmakokinetike letermoviru u žien v porovnaní s mužmi.

Staršie osoby

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky neexistuje žiadny vplyv veku na farmakokinetiku letermoviru. Na základe veku sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Ireverzibilná testikulárna toxicita sa zaznamenala len u potkanov pri systémových expozíciách (AUC) ≥ 3 -násobku expozícií u ľudí pri odporúčanej dávke pre ľudí (recommended human dose, RHD). Táto toxicita bola charakterizovaná degeneráciou tubulov v semenníkoch a oligospermiou a zvyškami buniek v nadsemenníkoch s poklesom hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri expozíciách (AUC) podobných expozíciám u ľudí pri RHD sa u potkanov nepozorovala testikulárna toxicita. Testikulárna toxicita sa nepozorovala pri najvyšších dávkach skúmaných pri expozíciách u myši až do 4-násobku a u opíc až do 2-násobku expozícií u ľudí pri RHD. Význam pre ľudí nie je známy.

Je známe, že hydroxypropylbetadex môže vyvolať vakuoláciu obličiek u potkanov, ak sa podáva intravenózne v dávkach väčších ako 50 mg/kg/deň. Vakuolácia sa zaznamenala v obličkách potkanov, ktorým sa letermovir podával intravenózne v dávke 1 500 mg/kg/deň vo forme s cyklodextrínovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadexom.

Karcinogenéza

V 6-mesačnej štúdii karcinogenity pri perorálnom podávaní u RasH2 transgénnych (Tg.RasH2) myši sa nepreukázala prítomnosť tumorigenézy relevantnej pre ľudí až do najvyšších skúmaných dávok, 150 mg/kg/deň u samcov a 300 mg/kg/deň u samičiek.

Mutagenéza

Letermovir nebol genotoxický v sérii testov *in vitro* alebo *in vivo* vrátane testov mikrobiálnej mutagenézy, chromozomálnej aberácie na ovariálnych bunkách čínskeho škrečka a v štúdii myšacieho mikrojadierka *in vivo*.

Reprodukcia

Fertilita

V štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývinu u potkanov sa neobjavili žiadne účinky letermoviru na fertilitu samíc. U samcov potkana sa pozorovala znížená koncentrácia spermií, znížená pohyblivosť spermií a pokles fertility pri systémových expozíciách ≥ 3 -násobku AUC u ľudí pri RHD (pozri Všeobecná toxicita).

U opíc, ktorým sa podával letermovir, sa neobjavil žiadny dôkaz testikulárnej toxicity na základe histopatologického hodnotenia, stanovenia veľkosti semenníkov, rozboru hormónov v krvi (folikulostimulačný hormón, inhibín B a testosterón) a hodnotení spermií (počet spermií, pohyblivosť a morfológia) pri systémových expozíciách približne 2-násobku AUC u ľudí pri RHD.

Vývin

U potkanov sa zaznamenala maternotoxicita (vrátane zníženého prírastku telesnej hmotnosti) pri dávke 250 mg/kg/deň (približne 11-násobok AUC pri RHD); u mláďat sa zaznamenal pokles hmotnosti plodu s oneskorenou osifikáciou, mierne opuchnutými plodmi a zvýšeným výskytom skrátených pupečníkových šnúr a zmeny a malformácie stavcov, rebier a panvy. Pri dávke 50 mg/kg/deň (približne 2,5-násobok AUC pri RHD) sa nezaznamenali žiadne účinky na matku a vývin.

U králikov sa zaznamenala maternotoxicita (vrátane mortality a potratov) pri dávke 225 mg/kg/deň (približne 2-násobok AUC pri RHD); u mláďat sa zaznamenal zvýšený výskyt malformácií a zmien stavcov a rebier.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu sa letermovir perorálne podával gravidným potkanom. Nepozorovala sa žiadna vývinová toxicita až do najvyššej skúmanej expozície (2-násobok AUC pri RHD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
povidón (E1201)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety

monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (len pre 480 mg tablety) (E172)
karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia po 28x1 tabliet v polyamid/ hliník/PVC – hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát na infúzny roztok

PREVYMIS 480 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PREVYMIS 240 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 240 mg (12 ml v jednej injekčnej liekovke) letermoviru.

Každý ml obsahuje 20 mg letermoviru.

PREVYMIS 480 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 480 mg (24 ml v jednej injekčnej liekovke) letermoviru.

Každý ml obsahuje 20 mg letermoviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 23 mg (1 mmol) sodíka v jednej 240 mg injekčnej liekovke.

Tento liek obsahuje 46 mg (2 mmol) sodíka v jednej 480 mg injekčnej liekovke.

Každá 240 mg dávka (12 ml injekčná liekovka) tohto lieku obsahuje 1 800 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrín).

Každá 480 mg dávka (24 ml injekčná liekovka) tohto lieku obsahuje 3 600 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrín).

Ďalšie informácie, pozri časť 4.2.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číra, bezfarebná tekutina

pH 7 až 8

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PREVYMIS je indikovaný na profylaxiu reaktívacie cytomegalovírusu (CMV) a ochorenia vyvolaného CMV dospelým CMV-séropozitívnym príjemcom [R+] alogénneho štepú krvotvorných kmeňových buniek (allogeneic haematopoietic stem cell transplant, HSCT).

PREVYMIS je indikovaný na profylaxiu ochorenia vyvolaného CMV CMV-séronegatívnym dospelým, ktorým bola transplantovaná oblička od CMV-séropozitívneho darcu [D+/R-].

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antivirov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu PREVYMISOM má začať lekár so skúsenosťami s liečením pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu alogénneho štepu krvotvorných kmeňových buniek alebo obličky.

Dávkovanie

PREVYMIS je tiež dostupný vo forme na perorálne použitie (240 mg a 480 mg filmom obalené tablety).

PREVYMIS tablety a koncentrát na infúzny roztok sa môžu vzájomne zamieňať na základe rozhodnutia lekára a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Odporúčaná dávka PREVYMISU je 480 mg jedenkrát denne.

HSCT

PREVYMIS sa má začať podávať po HSCT. PREVYMIS sa môže začať podávať v deň transplantácie a najneskôr 28 dní po HSCT. PREVYMIS sa môže začať podávať pred prijatím štepu alebo po ňom. Profylaxia PREVYMISOM má pokračovať počas 100 dní po HSCT.

Prdlžená profylaxia PREVYMISOM nad 100 dní po HSCT môže byť prínosná u niektorých pacientov s vysokým rizikom neskorej reaktívacie CMV (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť používania PREVYMISU počas viac ako 200 dní sa v klinických skúšaniach neskúmali.

Transplantácia obličky

PREVYMIS sa má začať podávať v deň transplantácie a najneskôr 7 dní po transplantácii obličky a podávanie má pokračovať až do 200 dní po transplantácii.

Úprava dávky

Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

- Ak sa cyklosporín začne podávať po začatí podávania PREVYMISU, nasledujúca dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne.
- Ak sa cyklosporín vysadí po začatí podávania PREVYMISU, nasledujúca dávka PREVYMISU sa má zvýšiť na 480 mg jedenkrát denne.
- Ak sa podávanie cyklosporínu dočasne preruší z dôvodu vysokých hladín cyklosporínu, nie je potrebná žiadna úprava dávky PREVYMISU.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa podať pacientovi čím skôr. Ak už je čas na nasledujúcu dávku, preskočte vynechanú dávku a vráťte sa k pravidelnému režimu. Nepodávajte dvojnásobnú dávku alebo viac ako je predpísaná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe veku sa nevyžaduje žiadna úprava dávky PREVYMISU (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky PREVYMISU z dôvodu miernej (Childova-Pughova trieda A) až stredne ťažkej (Childova-Pughova trieda B) poruchy funkcie pečene. PREVYMIS sa neodporúča u pacientov s ťažkou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Kombinovaná porucha funkcie pečene a obličiek

PREVYMIS sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v kombinácii so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky PREVYMISU. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) s dialýzou alebo bez nej nie je možné stanoviť odporúčanie na dávkovanie. Účinnosť a bezpečnosť u pacientov s ESRD neboli preukázané.

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok obsahuje hydroxypropylbetadex. Pre dávku 480 mg letermoviru sa predpokladá, že očakávaná klinická expozícia hydroxypropylbetadexu s intravenózne podaným letermovírom bude približne 3 600 mg/deň. V štúdiách u ľudí pri intravenóznom podávaní letermoviru s trvaním liečby až do 47 dní sa nevyskytli žiadne prípady poškodenia obličiek spôsobené hydroxypropylbetadexom. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 50 ml/min) dostávajúcich PREVYMIS by mohlo dôjsť k akumulácii hydroxypropylbetadexu (pozri časť 5.3). U týchto pacientov sa majú starostlivo sledovať hladiny sérového kreatinínu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť PREVYMISU u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok sa pred podaním musí zriediť (pozri časť 6.6).

Zriedený roztok PREVYMISU sa má podávať cez sterilný 0,2-mikrónový alebo 0,22-mikrónový polyétersulfónový (PES) in-line filter. Zriedený roztok nepodávajte cez iný ako sterilný 0,2-mikrónový alebo 0,22-mikrónový PES in-line filter.

PREVYMIS sa má podávať len formou intravenózneho infúzie. PREVYMIS sa nemá podávať ako pretlaková infúzia alebo bolus.

Po zriedení sa má PREVYMIS podať ako intravenózna infúzia cez periférny alebo centrálny venózný katéter pri celkovom čase podania približne 60 minút. Má sa podať celý obsah intravenózneho vaku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s pimoziom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

Ak sa letermovir kombinuje s cyklosporínom:

Súbežné používanie dabigatranu, atorvastatínu, simvastatínu, rosuvastatínu alebo pitavastatínu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie DNA CMV u príjemcov HSCT

V klinickom skúšaní fázy 3 (P001) boli bezpečnosť a účinnosť letermoviru stanovené u pacientov s HSCT s negatívnym výsledkom testu na DNA CMV pred začatím profylaxie. DNA CMV sa sledovala týždenne až do konca 14. týždňa po transplantácii a následne každé dva týždne až do konca 24. týždňa. V prípadoch klinicky významnej hladiny DNA CMV v krvi alebo ochorenia vyvolaného CMV sa profylaxia letermovírom zastavila a začalo sa so štandardnou preemptívnou terapiou (pre-emptive therapy, PET) alebo liečbou. U pacientov, u ktorých sa začala profylaxia letermovírom a následne bola zistená pozitívita počiatočného testu na DNA CMV, sa mohlo pokračovať v profylaxii, ak neboli splnené kritériá pre PET (pozri časť 5.1).

Riziko nežiaducich reakcií alebo zníženého terapeutického účinku z dôvodu liekových interakcií

Súbežné používanie PREVYMISU a určitých liekov môže viesť k známym alebo potenciálne významným liekovým interakciám, z ktorých niektoré môžu viesť:

- k možným klinicky významným nežiaducim reakciám spôsobeným vyššou expozíciou súbežne používaným liekom alebo letermoviru.
- k významnému poklesu plazmatických koncentrácií súbežne používaného lieku, čo môže viesť k zníženému terapeutickému účinku súbežne používaného lieku.

Opatrenia na predchádzanie alebo zvládnutie týchto známych alebo potenciálne významných liekových interakcií vrátane odporúčaní na dávkovanie (pozri časti 4.3 a 4.5), pozri v tabuľke 1.

Liekové interakcie

PREVYMIS sa má používať s opatrnosťou s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A s úzkymi terapeutickými rozsahmi (napr. alfentanil, fentanyl a chinidín), pretože súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniam plazmatických koncentrácií substrátov CYP3A. Odporúča sa pozorné sledovanie a/alebo úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A (pozri časť 4.5).

Počas prvých 2 týždňov po začatí a ukončení liečby letermovinom (pozri časť 4.5) a takisto po zmene cesty podávania letermoviru sa všeobecne odporúča zvýšené sledovanie hladín cyklosporínu, takrolimu, sirolimu.

Letermovir je stredne silný induktor enzýmov a transportérov. Indukcia môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám niektorých metabolizovaných a transportovaných liekov (pozri časť 4.5). Odporúča sa preto terapeutické sledovanie hladín lieku (therapeutic drug monitoring, TDM) pre vorikonazol. Súbežnému používaniu dabigatranu je potrebné sa vyhnúť kvôli riziku zníženia účinnosti dabigatranu.

Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných OATP1B1/3 ako sú napríklad mnohé statíny (pozri časť 4.5 a tabuľku 1).

Podávanie cez sterilný 0,2- alebo 0,22-mikrónový PES in-line filter

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok môže obsahovať niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc súvisiacich s liekom. Pri podávaní zriedeného roztoku PREVYMISU sa vždy vyžaduje použitie sterilného 0,2- alebo 0,22-mikrónového PES in-line filtra bez ohľadu na to, či sú tieto častice súvisiace s liekom viditeľné v injekčnej liekovke alebo zriedenom roztoku (pozri časti 4.2 a 6.6).

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje 23 mg (alebo 1 mmol) sodíka v jednej 240 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.. To sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Tento liek obsahuje 46 mg (alebo 2 mmol) sodíka v jednej 480 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,30 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. To sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Cyklodextrín

Tento liek obsahuje 1 800 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrín) v jednej 12 ml injekčnej liekovke (240 mg dávka).

Tento liek obsahuje 3 600 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrín) v jednej 24 ml injekčnej liekovke (480 mg dávka).

4.5 Liekové a iné interakcie

Všeobecné informácie o rozdieloch v expozícii medzi rôznymi liečebnými režimami letermoviru

-Odhadované plazmatické expozície letermoviru sú odlišné v závislosti od použitého režimu dávkovania (pozri tabuľku v časti 5.2). Klinické následky liekových interakcií letermoviru budú preto závisieť od toho, aký režim letermoviru sa použije a či sa letermovir kombinuje s cyklosporínom alebo nie.

-Kombinácia cyklosporínu a letermoviru môže viesť k výraznejším alebo ďalším účinkom na súbežne podávané lieky v porovnaní s letermovírom samotným (pozri tabuľku 1).

Vplyv iných liekov na letermovir

Cesty eliminácie letermoviru *in vivo* sú biliárna exkrécia a glukuronidácia. Relatívny význam týchto ciest nie je známy. Obidve cesty eliminácie zahŕňajú aktívne vychytávanie hepatocytmi prostredníctvom transportérov pečeneového vychytávania OATP1B1/3. Glukuronidácia letermoviru je po vychytávaní sprostredkovaná UGT1A1 a 3. Zdá sa, že letermovir taktiež podlieha efluxu sprostredkovanému P-gp a BCRP v pečeni a črevách (pozri časť 5.2).

Induktory enzýmov metabolizujúcich lieky alebo transportérov

Súbežné podávanie PREVYMISU (s cyklosporínom alebo bez neho) so silnými a stredne silnými induktormi transportérov (napr. P-gp) a/alebo enzýmov (napr. UGT) sa neodporúča, pretože to môže viesť k subterapeutickej expozícii letermoviru (pozri tabuľku 1).

- Príkladmi silných induktorov sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifabutín a fenobarbital.

- Príkladmi stredne silných induktorov sú tioridazín, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirín.

Súbežné podávanie s rifampicínom viedlo na začiatku k zvýšeniu plazmatických koncentrácií letermoviru (z dôvodu inhibície OATP1B1/3 a/alebo P-gp), čo nie je klinicky významné, nasledovanému klinicky významnými zníženiami plazmatických koncentrácií letermoviru (z dôvodu indukcie P-gp/UGT) pri pokračovaní v súbežnom podávaní rifampicínu (pozri tabuľku 1).

Ďalší vplyv iných liekov na letermovir relevantný pri kombinovaní s cyklosporínom

Inhibítory OATP1B1 alebo 3

Súbežné podávanie PREVYMISU s liekmi, ktoré inhibujú transportéry OATP1B1/3, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám letermoviru. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom (silný inhibítor OATP1B1/3), odporúčaná dávka PREVYMISU je 240 mg jedenkrát denne (pozri tabuľku 1 a časti 4.2 a 5.2). Odporúča sa opatrnosť, ak sa ďalšie inhibítory OATP1B1/3 pridávajú k letermoviru kombinovanému s cyklosporínom.

- Príkladmi inhibítorov OATP1B1 sú gemfibrozil, erytromycín, klaritromycín a viaceré inhibítory proteázy (atazanavir, simprevir).

Inhibítory P-gp/BCRP

Výsledky *in vitro* naznačujú, že letermovir je substrátom P-gp/BCRP. Zmeny plazmatických koncentrácií letermoviru z dôvodu inhibície P-gp/BCRP itrakonazolom neboli klinicky významné.

Vplyv letermoviru na iné lieky

Lieky eliminované hlavne prostredníctvom metabolizmu alebo ovplyvnené aktívnym transportom

Letermovir je všeobecný induktor enzýmov a transportérov *in vivo*. Pokiaľ určitý enzým alebo transportér nie je inhibovaný (pozri nižšie), možno očakávať indukciu. Letermovir môže preto viesť

k zníženej plazmatickej expozícii a môže znížiť účinnosť tých súbežne podávaných liekov, ktoré sú eliminované hlavne prostredníctvom metabolizmu alebo aktívnym transportom.

Veľkosť indukčného účinku je závislá od cesty podávania letermoviru a od toho, či sa súbežne používa aj cyklosporín. Plný indukčný účinok sa očakáva 10-14 dní po začatí liečby letermovirom. Čas potrebný na dosiahnutie rovnovážneho stavu určitého ovplyvneného lieku bude taktiež ovplyvňovať čas potrebný na dosiahnutie plného účinku na plazmatické koncentrácie.

Letermovir je inhibítor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3 *in vitro* v koncentráciách významných *in vivo*. Štúdie *in vivo* sú dostupné a vyhodnocujú čistý účinok na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 a ďalej na CYP2C19. Čistý účinok *in vivo* na ďalšie uvedené enzýmy a transportéry nie je známy. Podrobné informácie sú uvedené nižšie.

Nie je známe, či letermovir môže ovplyvniť expozíciu piperacilínu/tazobaktámu, amfotericínu B a mikafungínu. Možná interakcia medzi letermovirom a týmito liekmi sa neskúmala. Existuje teoretické riziko zníženej expozície kvôli indukcii, ale veľkosť účinku a tým ani klinický význam nie sú v súčasnosti známe.

Lieky metabolizované CYP3A

Letermovir je stredne silný inhibítor CYP3A *in vivo*. Súbežné podávanie PREVYMISU s perorálnym midazolamom (substrát CYP3A) vedie k 2- až 3-násobne zvýšeným plazmatickým koncentráciám midazolamu. Súbežné podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významným zvýšeniam plazmatických koncentrácií súbežne podávaných substrátov CYP3A (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). - Příkladmi takýchto liekov sú niektoré imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus), inhibítory HMG-CoA reduktázy a amiodarón (pozri tabuľku 1). Pimozid a námeľové alkaloidy sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

Veľkosť inhibičného účinku na CYP3A je závislá od cesty podávania letermoviru a od toho, či sa súbežne používa aj cyklosporín.

V dôsledku časovo závislej inhibície a simultánnej indukcie nie je možné dosiahnuť čistý inhibičný účinok na enzýmy skôr, ako po 10-14 dňoch. Čas potrebný na dosiahnutie rovnovážneho stavu určitého ovplyvneného lieku bude taktiež ovplyvňovať čas potrebný na dosiahnutie plného účinku na plazmatické koncentrácie. Po ukončení liečby trvá 10-14 dní kým inhibičný účinok vymizne. Ak sa použije sledovanie hladín, tak sa to odporúča počas prvých 2 týždňov po začatí a ukončení liečby letermovirom (pozri časť 4.4) a takisto aj po zmene cesty podávania letermoviru.

Lieky transportované OATP1B1/3

Letermovir je inhibítor transportérov OATP1B1/3. Podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi OATP1B1/3.

- Příkladmi takýchto liekov sú inhibítory HMG-CoA reduktázy, fexofenadín, repaglinid a glyburid (pozri tabuľku 1). Pri porovnávaní režimu letermoviru podávaného bez cyklosporínu je účinok výraznejší po intravenóznom ako po perorálnom letermovire.

Rozsah inhibície OATP1B1/3 na súbežne podávané lieky je pravdepodobne väčší, ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom (silný inhibítor OATP1B1/3). To sa má vziať do úvahy, ak sa režim letermoviru zmení počas liečby substrátom OATP1B1/3.

Lieky metabolizované CYP2C9 a/alebo CYP2C19

Súbežné podávanie PREVYMISU s vorikonazolom (substrát CYP2C19) vedie k významne zníženým plazmatickým koncentráciám vorikonazolu, čo naznačuje, že letermovir je induktor CYP2C19.

CYP2C9 je pravdepodobne tiež indukovaný. Letermovir potenciálne znižuje expozíciu substrátom CYP2C9 a/alebo CYP2C19, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám.

- Příkladmi takýchto liekov sú warfarín, vorikonazol, diazepam, lanzoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidín, tolbutamid (pozri tabuľku 1).

Očakáva sa, že účinok bude menej výrazný pri perorálnom letermovire bez cyklosporínu ako pri intravenóznom letermovire s cyklosporínom alebo bez neho alebo pri perorálnom letermovire

s cyklosporínom. To sa má vziať do úvahy, ak sa režim letermoviru mení počas liečby substrátom CYP2C9 alebo CYP2C19. Ohľadom časového priebehu interakcie pozri tiež všeobecné informácie o indukcii vyššie.

Lieky metabolizované CYP2C8

Letermovir inhibuje CYP2C8 *in vitro*, ale na základe svojho indukčného potenciálu môže CYP2C8 aj indukovať. Čistý účinok *in vivo* nie je známy.

- Príkladom lieku, ktorý je eliminovaný hlavne prostredníctvom CYP2C8, je repaglinid (pozri tabuľku 1). Súbežné používanie repaglinidu a letermoviru s cyklosporínom alebo bez neho sa neodporúča.

Lieky transportované P-gp v črevách

Letermovir je induktor intestinálneho P-gp. Podávanie PREVYMISU môže viesť ku klinicky významnému zníženiu plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú vo významnej miere transportované P-gp v črevách, ako sú dabigatran a sofosbuvir.

Lieky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 alebo transportované BCRP alebo OATP2B1

Letermovir je všeobecný induktor *in vivo*, ale taktiež sa pozorovalo, že inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1 *in vitro*. Čistý účinok *in vivo* nie je známy. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov, sa preto môžu zvýšiť alebo znížiť, ak sa podávajú súbežne s letermovírom. Odporúča sa ďalšie sledovanie, pozri súhrn charakteristických vlastností takýchto liekov.

- Príkladom lieku metabolizovaného CYP2B6 je bupropión.

- Príkladmi liekov metabolizovaných UGT1A1 sú raltegravir a dolutegravir.

- Príkladmi liekov transportovaných BCRP sú rosuvastatín a sulfasalazín.

- Príkladom lieku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

Lieky transportované renálnym transportérom OAT3

Údaje *in vitro* naznačujú, že letermovir je inhibítor OAT3; letermovir môže preto inhibovať OAT3 *in vivo*. Plazmatické koncentrácie liekov transportovaných OAT3 sa môžu zvýšiť.

- Príkladmi liekov transportovaných OAT3 sú ciprofloxacín, tenofovir, imipeném a cilastatín.

Všeobecné informácie

Ak sa úpravy dávky súbežne podávaných liekov vykonajú z dôvodu liečby PREVYMISOM, dávky sa majú opätovne upraviť po dokončení liečby PREVYMISOM. Úprava dávky môže byť potrebná aj pri zmene cesty podávania alebo pri zmene imunosupresíva.

V tabuľke 1 je uvedený zoznam potvrdených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií. Uvedené liekové interakcie sú založené na štúdiách vykonaných s PREVYMISOM alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu objaviť pri PREVYMISE (pozri časti 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

Tabuľka 1: Interakcie a odporúčania na dávky pri podávaní s inými liekmi. Všimnite si, že tabuľka nie je rozsiahla, ale uvádza príklady klinicky významných interakcií. Taktiež pozrite všeobecný text vyššie ohľadom liekových interakcií.

Pokiaľ to nie je inak uvedené, interakčné štúdie boli uskutočnené s perorálnym letermovirom bez cyklosporínu. Prosím, všimnite si, že interakčný potenciál a klinické následky sa môžu líšiť v závislosti od toho, či sa letermovir podáva perorálne alebo intravenózne a či sa súbežne používa cyklosporín. Pri zmene cesty podávania alebo ak sa mení imunosupresívum, sa má opakovane prezrieť odporúčanie ohľadom súbežného podávania.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu[†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C_{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Antibiotiká		
nafcilín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Nafcilín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a nafcilínu sa neodporúča.
Antimykotiká		
flukonazol (400 mg jednorazová dávka)/letermovir (480 mg jednorazová dávka)	↔ flukonazolu AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermoviru AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcia pri rovnovážnom stave sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ flukonazolu ↔ letermoviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
itrakonazol (200 mg jedenkrát denne PO)/ letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↔ itrakonazolu AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermoviru AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
posakonazol [‡] (300 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ posakonazolu AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrát denne)/ letermovir (480 mg denne)	↓ vorikonazolu AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcia CYP2C9/19)	Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovirom a takisto po zmene cesty podávania letermoviru alebo imunosupresíva sa odporúča TDM pre vorikonazol.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Lieky proti mykobaktériám		
rifabutín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Rifabutín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a rifabutínu sa neodporúča.
rifampicín		Viacnásobné dávky rifampicínu znižujú plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a rifampicínu sa neodporúča.
(600 mg jednorazová dávka PO)/ letermovir (480 mg jednorazová dávka PO)	↔ letermoviru AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo P-gp)	
(600 mg jednorazová dávka intravenózne)/ letermovir (480 mg jednorazová dávka PO)	↔ letermoviru AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo P-gp)	
(600 mg jedenkrát denne PO)/ letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↓ letermoviru AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (súhrn inhibície OATP1B1/3 a/alebo P-gp a indukcie P-gp/UGT)	
(600 mg jedenkrát denne PO (24 hodín po rifampicíne)) [§] / letermovir (480 mg jedenkrát denne PO)	↓ letermoviru AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcia P-gp/UGT)	
Antipsychotiká		
tioridazín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Tioridazín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a tioridazínu sa neodporúča.
Antagonisty endotelínu		
bosentán	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Bosentán môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a bosentánu sa neodporúča.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Antivirotiká		
aciklovir [‡] (400 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ acikloviru AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
valaciklovir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ valacikloviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Rastlinné prípravky		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Ľubovník bodkovaný môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a ľubovníka bodkovaného je kontraindikované.
Lieky proti HIV		
efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT) ↑ alebo ↓ efavirenu (inhibícia alebo indukcia CYP2B6)	Efavirenz môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a efavirenu sa neodporúča.
etravirín, nevirapín, ritonavir, lopinavir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Tieto antivirotiká môžu znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU s týmito antivirotikami sa neodporúča.
Inhibítory HMG-CoA reductázy		
atorvastatín [‡] (20 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ atorvastatínu AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibícia CYP3A, OATP1B1/3)	Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať. Dávka atorvastatínu nemá presiahnuť 20 mg denne, ak sa podáva súbežne s PREVYMISOM [#] . Hoci sa to neskúmalo, očakáva sa, že ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia plazmatických koncentrácií atorvastatínu bude väčší ako so samotným PREVYMISOM. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, atorvastatín je kontraindikovaný.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu[†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C_{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
simvastatín, pitavastatín, rosuvastatín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ inhibítorov HMG-CoA reductázy (inhibícia CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir môže podstatne zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto statínov. Súbežné používanie so samotným PREVYMISOM sa neodporúča. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, používanie týchto statínov je kontraindikované.
fluvastatín, pravastatín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ inhibítorov HMG-CoA reductázy (inhibícia OATP1B1/3 a/alebo BCRP)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie statínov. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s týmito statínmi, môže byť potrebné zníženie dávky statínu [#] . Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pravastatín sa neodporúča, kým u fluvastatínu môže byť potrebné zníženie dávky [#] . Nežiaduce udalosti súvisiace so statínmi ako napr. myopatia sa majú pozorne sledovať.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Imunosupresíva		
cyklosporín (50 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg denne)	↑ cyklosporínu AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibícia CYP3A)	Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dávka PREVYMISU sa má znížiť na 240 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.1). Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií cyklosporínu v celej krvi a dávka cyklosporínu sa má náležite upraviť [#] .
cyklosporín (200 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg denne)	↑ letermoviru AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibícia OATP1B1/3)	
mofetil-mykofenolát (1 g jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↔ kyseliny mykofenolovej AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermoviru AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
sirolimus [‡] (2 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ sirolimu AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibícia CYP3A) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií sirolimu v celej krvi a dávka sirolimu sa má náležite upraviť [#] . Pri začatí a vysadení súbežného podávania cyklosporínu s PREVYMISOM sa odporúča časté sledovanie koncentrácií sirolimu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pre špecifické odporúčania na dávkovanie pri používaní sirolimu s cyklosporínom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností sirolimu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia koncentrácií sirolimu môže byť väčší ako so samotným PREVYMISOM.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (480 mg denne)	↑ takrolimu AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibícia CYP3A)	Počas liečby PREVYMISOM, pri zmene cesty podávania PREVYMISU a pri jeho vysadení je potrebné vykonávať časté sledovanie koncentrácií takrolimu v celej krvi a dávka takrolimu sa má náležite upraviť [#] .
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denne)	↔ letermoviru AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Perorálne kontraceptíva		
etinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) jednorazová dávka/ letermovir (480 mg denne)	↔ 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)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Iné perorálne kontraceptívne steroidy so systémovým účinkom	Riziko ↓ kontraceptívnych steroidov	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie iných perorálnych kontraceptívnych steroidov a ovplyvniť tým ich účinnosť. Na zabezpečenie adekvátneho kontraceptívneho účinku perorálnym kontraceptívom sa majú zvoliť lieky s obsahom EE a LNG.
Antidiabetiká		
repaglinid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ alebo ↓ repaglinidu (indukcia CYP2C8, inhibícia CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie repaglinidu. (Čistý účinok nie je známy). Súbežné používanie sa neodporúča. Očakáva sa, že ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, plazmatické koncentrácie repaglinidu sa zvýšia v dôsledku ďalšej inhibície OATP1B cyklosporínom. Súbežné používanie sa neodporúča [#] .
glyburid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ glyburidu (inhibícia OATP1B1/3, inhibícia CYP3A, indukcia CYP2C9)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie glyburidu. Počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovírom a takisto po zmene cesty podávania letermovíru sa odporúča časté sledovanie koncentrácií glukózy. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, pre špecifické odporúčania na dávkovanie pozri tiež súhrn charakteristických vlastností glyburidu.
Antiepileptiká (pozri tiež všeobecný text)		
karbamazepín, fenobarbital	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermovíru (indukcia P-gp/UGT)	Karbamazepín alebo fenobarbital môžu znížiť plazmatické koncentrácie letermovíru. Súbežné podávanie PREVYMISU a karbamazepínu alebo fenobarbitalu sa neodporúča.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT) ↓ fenytoínu (indukcia CYP2C9/19)	Fenytoín môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie fenytoínu. Súbežné podávanie PREVYMISU a fenytoínu sa neodporúča.
Perorálne antikoagulanty		
warfarín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ warfarínu (indukcia CYP2C9)	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie warfarínu. Ak sa warfarín podáva súbežne s liečbou PREVYMISOM, je potrebné vykonávať časté sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR) [#] . Počas prvých 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby letermovirom a takisto po zmene cesty podávania letermoviru alebo imunosupresíva sa odporúča sledovanie.
dabigatran	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ dabigatranu (indukcia intestinálneho P-gp)	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie dabigatranu a môže znížiť účinnosť dabigatranu. Súbežnému používaniu dabigatranu je potrebné sa vyhnúť kvôli riziku zníženej účinnosti dabigatranu. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, dabigatran je kontraindikovaný.
Sedatíva		
midazolam (1 mg jednorazová dávka intravenózne)/ letermovir (240 mg jedenkrát denne p.o.) midazolam (2 mg jednorazová dávka p.o.)/ letermovir (240 mg jedenkrát denne p.o.)	↑ midazolamu intravenózne: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibícia CYP3A)	Počas súbežného podávania PREVYMISU s midazolamom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie pre útlm dýchania a/alebo predĺženú sedáciu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu [#] . Zvýšenie plazmatickej koncentrácie midazolamu môže byť väčšie, ak sa perorálny midazolam podáva s letermovirom v klinickej dávke oproti skúmanej dávke.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
Agonisty opioidných receptorov		
Príklady: alfentanil, fentanyl	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ opiátov metabolizovaných CYP3A (inhibícia CYP3A)	Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie pre nežiaduce reakcie súvisiace s týmito liekmi. Môže byť potrebná úprava dávky opiátov metabolizovaných CYP3A [#] (pozri časť 4.4). Sledovanie sa odporúča aj pri zmene cesty podávania. Ak sa PREVYMIS podáva súbežne s cyklosporínom, rozsah zvýšenia plazmatických koncentrácií opiátov metabolizovaných CYP3A môže byť väčší. Počas súbežného podávania PREVYMISU v kombinácii s cyklosporínom a alfentanilom alebo fentanylom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie pre útlm dýchania a/alebo predĺženie sedácie. Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností (pozri časť 4.4).
Antiarytmiká		
amiodarón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ amiodarónu (primárne inhibícia CYP3A a inhibícia alebo indukcia CYP2C8)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie amiodarónu. Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie pre nežiaduce reakcie súvisiace s amiodarónom. Ak sa amiodarón podáva súbežne s PREVYMISOM, je potrebné vykonávať pravidelné sledovanie koncentrácií amiodarónu [#] .
chinidín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ chinidínu (inhibícia CYP3A)	Letermovir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie chinidínu. Počas podávania PREVYMISU s chinidínom je potrebné vykonávať pozorné klinické sledovanie. Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností [#] .
Lieky na kardiovaskulárny systém		
digoxín [‡] (0,5 mg jednorazová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denne)	↔ digoxínu AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcia P-gp)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory protónovej pumpy		
omeprazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ omeprazolu (indukcia CYP2C19) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C19. Môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Súbežne podávaný liek	Vplyv na koncentráciu [†] Priemerný pomer (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s PREVYMISOM
pantoprazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ pantoprazolu (pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP2C19) Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ letermoviru	Letermovir môže znížiť plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C19. Môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.
Látky podporujúce bdelosť		
modafinil	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ letermoviru (indukcia P-gp/UGT)	Modafinil môže znížiť plazmatické koncentrácie letermoviru. Súbežné podávanie PREVYMISU a modafinilu sa neodporúča.
*Táto tabuľka neobsahuje všetky informácie. [†] ↓ = pokles, ↑ = zvýšenie ↔ = žiadna klinicky významná zmena [‡] Štúdia jednocestnej interakcie hodnotia vplyv letermoviru na súbežne podávaný liek. [§] Tieto údaje vyplývajú z účinku rifampicínu na letermovir 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu. [#] Pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností.		

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa použitia letermoviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

PREVYMIS sa neodporúča počas gravidity a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa letermovir vylučuje do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie letermoviru do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu PREVYMISOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U potkanov sa neobjavili žiadne účinky na fertilitu samíc. Ireverzibilná testikulárna toxicita a porucha fertility sa pozorovala u samcov potkana, ale nepozorovala sa u samcov myši ani samcov opíc.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PREVYMIS môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola počas liečby PREVYMISOM hlásená únava a vertigo, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti PREVYMISU bolo založené na troch klinických skúšaní fázy 3.

HSCT

V štúdií P001 dostávalo 565 príjemcov HSCT PREVYMIS alebo placebo počas 14 týždňov po transplantácii a boli sledovaní z dôvodu bezpečnosti až do konca 24. týždňa po transplantácii (pozri časť 5.1).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami objavujúcimi sa u minimálne 1 % osôb v skupine s PREVYMISOM a vo vyššej frekvencii ako pri placebe boli: nevoľnosť (7,2 %), hnačka (2,4 %) a vracanie (1,9 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k vysadeniu PREVYMISU, boli: nevoľnosť (1,6 %), vracanie (0,8 %) a bolesť brucha (0,5 %).

V štúdií P040 dostávalo 218 príjemcov HSCT PREVYMIS alebo placebo od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT a boli sledovaní z dôvodu bezpečnosti až do konca 48. týždňa po HSCT (pozri časť 5.1). Hlásené nežiaduce reakcie boli konzistentné s bezpečnostným profilom PREVYMISU opísaným v štúdií P001.

Transplantácia obličky

V štúdií P002 dostávalo 292 príjemcov transplantovanej obličky PREVYMIS počas 28 týždňov (~200 dní) po transplantácii (pozri časť 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zistili u pacientov užívajúcich PREVYMIS v klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie zistené pri PREVYMISE

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
menej časté	znížená chuť do jedla
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	dysgeúzia, bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	nevoľnosť, hnačka, vracanie
menej časté	bolesť brucha
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
menej časté	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	svalové spazmy
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	zvýšený kreatinín v krvi
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
menej časté	únava, periférny edém

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna skúsenosť s predávkovaním PREVYMISOM u ľudí. Počas klinických skúšaní fázy 1 dostávalo 86 zdravých osôb dávky pohybujúce sa v rozmedzí od 720 mg/deň do 1 440 mg/deň PREVYMISU počas až 14 dní. Profil nežiaducich reakcií bol podobný ako pri klinickej dávke 480 mg/deň. Pri predávkovaní PREVYMISOM neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta pre nežiaduce reakcie a začatie vhodnej symptomatickej liečby.

Nie je známe, či dialýza bude viesť k významnému odstráneniu PREVYMISU zo systémovej cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká. ATC kód: J05AX18

Mechanizmus účinku

Letermovir inhibuje komplex DNA terminázy CMV, ktorý je potrebný na štiepenie a zbalenie vírusovej progénovej DNA. Letermovir ovplyvňuje tvorbu genómov so správnou dĺžkou jednotiek a naruša dozrievanie viriónov.

Antivírusová aktivita

Stredná hodnota EC₅₀ letermoviru proti vzorke klinických izolátov CMV v bunkovej kultúre modelu infekcie bola 2,1 nmol/l (rozmedzie = 0,7 nmol/l až 6,1 nmol/l, n=74).

Vírusová rezistencia

V bunkovej kultúre

Gény UL51, UL56 a UL89 CMV kódujú podjednotky DNA terminázy CMV. V bunkovej kultúre boli potvrdené mutanty CMV so zníženou citlivosťou na letermovir. Hodnoty EC₅₀ pre rekombinantné mutanty CMV exprimujúce substitúcie lokalizované v pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) boli 1,6- až < 10-násobne vyššie ako hodnoty pre referenčný divoký typ vírusu; je nepravdepodobné, že by boli tieto substitúcie klinicky významné. Hodnoty EC₅₀ pre rekombinantné mutanty CMV exprimujúce pUL51 so substitúciou A95V alebo pUL56 so substitúciami N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T boli 10- až 9 300-násobne vyššie ako hodnoty pre referenčný divoký typ vírusu; niektoré z týchto substitúcií boli pozorované u pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie počas klinických skúšaní (pozri nižšie).

V klinických skúšaníach

V skúšaní fázy 2b hodnotiacom letermovir v dávkach 60, 120 alebo 240 mg/deň alebo placebo až do 84 dní u 131 príjemcov HSCT sa na vzorkách získaných od 12 osôb liečených letermovirom, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie a u ktorých boli vzorky dostupné na analýzu, vykonala analýza DNA sekvencie zvolenej oblasti UL56 (aminokyseliny 231 až 369). U jednej osoby (ktorá dostávala 60 mg/deň) sa objavil genotypový variant (GV) rezistentný voči letermoviru (V236M).

V skúšaní fázy 3 (P001) sa na vzorkách získaných od 40 osôb liečených letermovirom v populácii FAS, u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie a u ktorých boli vzorky dostupné na analýzu, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL56 a UL89. U dvoch osôb boli detegované GV rezistentné voči letermoviru, u oboch so substitúciami lokalizovanými v pUL56. Jedna osoba mala substitúciu V236M a druhá osoba mala substitúciu E237G. Jedna ďalšia osoba, ktorá mala detegovateľnú DNA CMV na začiatku (a preto nebola zahrnutá v populácii FAS) mala v pUL56 substitúcie C325W a R369T detegované po ukončení podávania letermoviru.

V skúšaní fázy 3 (P040) sa na vzorkách získaných od 32 osôb (bez ohľadu na liečebnú skupinu), u ktorých došlo k zlyhaniu profylaxie alebo ktoré predčasne vystúpili zo skúšania s CMV virémiou, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL51, UL56 a UL89. Neboli zistené žiadne substitúcie súvisiace s rezistenciou voči letermoviru nad 5 % limitom validovaného testu.

V skúšaní fázy 3 (P002) sa na vzorkách získaných od 52 osôb liečených letermovirom, u ktorých došlo k ochoreniu vyvolanému CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo skúšania s CMV virémiou, vykonala analýza DNA sekvencie celých kódujúcich oblastí UL51, UL56 a UL89. Neboli zistené žiadne substitúcie súvisiace s rezistenciou voči letermoviru nad 5 % limitom validovaného testu.

Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia je nepravdepodobná s liekmi s rozdielnym mechanizmom účinku. Letermovir je plne účinný proti populáciám vírusov so substitúciami spôsobujúcimi rezistenciu voči inhibítorm DNA polymerázy CMV (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Panel rekombinantných kmeňov CMV so substitúciami spôsobujúcimi rezistenciu voči letermoviru bol plne citlivý na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výnimkou rekombinantného kmeňa so substitúciou E237G v pUL56, čo spôsobuje 2,1-násobný pokles citlivosti voči gancikloviru v porovnaní s divokým typom vírusu.

Elektrofyzológia srdca

Vplyv letermoviru v dávkach až do 960 mg podávaných intravenózne na QTc interval sa hodnotil v randomizovanom, placebom a aktívne kontrolovanom (moxifloxacín 400 mg perorálne) dôkladnom skúšaní QT s jednorazovou dávkou a 4 obdobiami prekriženia u 38 zdravých osôb. Letermovir po intravenózne dávke 960 mg nepredlžuje QTc interval v klinicky významnom rozsahu s plazmatickými koncentráciami približne 2-násobne vyššími ako pri intravenózne dávke 480 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí CMV-séropozitívni príjemcovia [R+] alogénneho štepu krvotvorných kmeňových buniek

P001: Profylaxia počas 14 týždňov (~100 dní) po HSCT

Na vyhodnotenie profylaxie letermovírom ako preventívnej metódy pri infekcii alebo ochorení vyvolanom CMV sa účinnosť letermoviru hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy 3 (P001) u dospelých CMV-séropozitívnych príjemcov [R+] alogénneho HSCT. Osoby boli randomizované (2:1) na podávanie buď letermoviru v dávke 480 mg jedenkrát denne upravenej na 240 mg, ak sa podávala súbežne s cyklosporínom, alebo na placebo. Randomizácia bola stratifikovaná skúšajúcim pracoviskom a rizikom (vysoké oproti nízkemu) reaktivácie CMV v čase vstupu do štúdie. Letermovir sa začal podávať po HSCT (0. – 28. deň po HSCT) a v podávaní sa pokračovalo do konca 14. týždňa po HSCT. Letermovir sa podával buď perorálne alebo intravenózne; dávka letermoviru bola rovnaká bez ohľadu na cestu podávania. Osoby boli sledované do konca 24. týždňa po HSCT pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti s pokračovaním sledovania do konca 48. týždňa po HSCT.

DNA CMV sa sledovala u účastníkov týždenne do konca 14. týždňa po HSCT a následne každé dva týždne až do konca 24. týždňa po HSCT so začatím štandardnej preemptívnej terapie CMV, ak sa hladina DNA CMV v krvi považovala za klinicky významnú. V sledovaní osôb sa pokračovalo až do konca 48. týždňa po HSCT.

Spomedzi 565 liečených osôb 373 osôb dostávalo letermovir (vrátane 99 osôb, ktoré dostali minimálne jednu intravenóznú dávku) a 192 dostávalo placebo (vrátane 48 osôb, ktoré dostali minimálne jednu intravenóznú dávku). Medián času do začatia podávania letermoviru bol 9 dní po transplantácii. Tridsaťsedem percent (37 %) osôb malo prijatý štep na začiatku. Medián veku bol 54 rokov (rozmedzie: 18 až 78 rokov); 56 (15 %) osôb bolo vo veku 65 rokov a starších; 58 % bolo mužov; 82 % bolo bielej; 10 % bolo ázijskej; 2 % boli čiernej alebo africkej a 7 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy. Na začiatku 50 % osôb dostávalo myeloablatívny režim, 52 % dostávalo cyklosporín a 42 % dostávalo takrolimus. Najčastejšími primárnymi dôvodmi pre transplantáciu boli akútna myeloblastová leukémia (38 %), myeloblastický syndróm (15 %) a lymfóm (13 %). Dvanásť percent (12 %) osôb bolo na začiatku pozitívnych na DNA CMV.

Na začiatku malo 31 % osôb vysoké riziko reaktivácie na základe definície jedným alebo viacerými z nasledujúcich kritérií: darca s príbuzným ľudským leukocytovým antigénom (HLA) (súrodeneц) s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich troch lókusov na géne HLA: HLA-A, -B alebo -DR, haploidentický darca; nepríbuzný darca s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich štyroch lókusov na géne HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použitie pupočníkovej krvi ako zdroja kmeňových buniek; použitie štepov zbavených T-buniek *ex vivo*; reakcia štepu proti príjemcovi (Graft-Versus-Host Disease, GVHD) 2. alebo vyššieho stupňa vyžadujúca systémové kortikosteroidy.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti klinicky významnej infekcie CMV v štúdiu P001 sa definoval ako výskyt DNA CMV v krvi vyžadujúci preemptívnu terapiu proti CMV (pre-emptive therapy, PET) alebo výskyt ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne. Použila sa metóda pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie (Non-Completer=Failure, NC=F), kde osoby, ktoré prerušili štúdiu pred 24. týždňom po HSCT alebo u nich nebol dostupný výsledok v 24. týždni po HSCT, sa započítali ako zlyhanie.

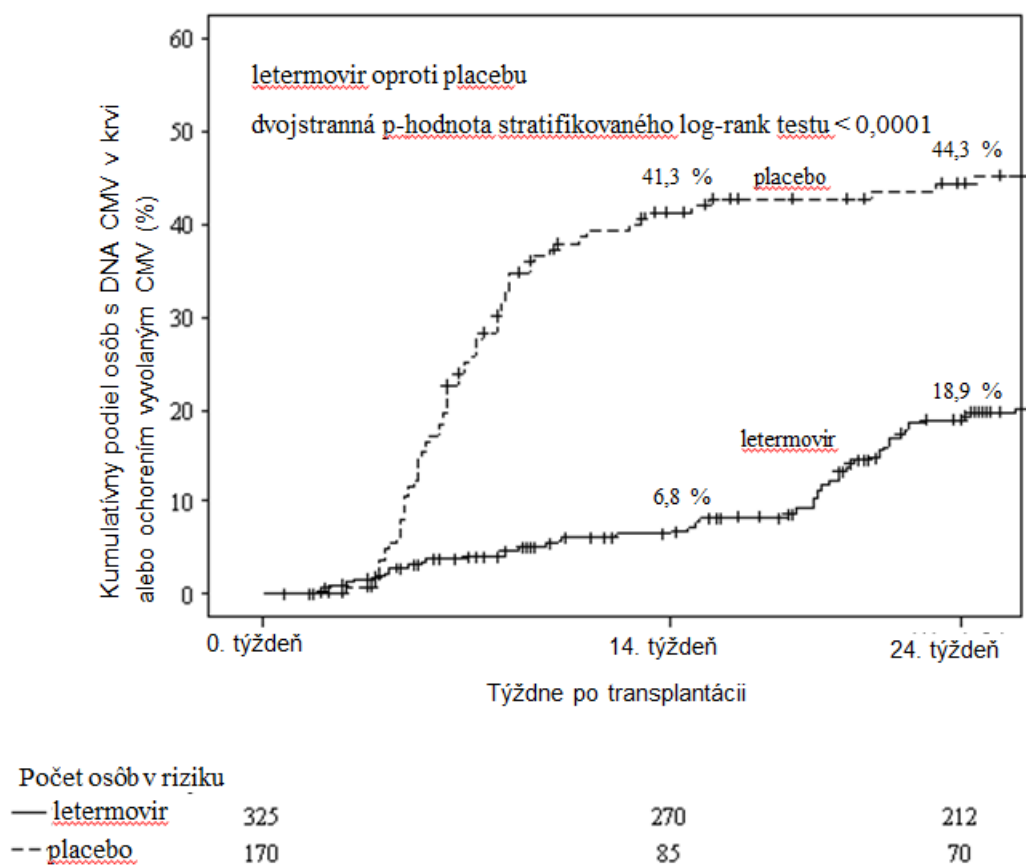
Pri letermovire sa preukázala vyššia účinnosť oproti placebo v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 3. Odhadovaný rozdiel liečby -23,5 % bol štatisticky významný (jednostranná p-hodnota < 0,0001).

Tabuľka 3: P001: Výsledky účinnosti u príjemcov HSCT (metóda NC = F, populácia FAS).

Parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (podiel pacientov so zlyhaním profylaxie počas 24 týždňov)	122 (37,5)	103 (60,6)
Dôvody zlyhania [†]		
Klinicky významná infekcia CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
DNA CMV v krvi vyžadujúca PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne	5 (1,5)	3 (1,8)
Prerušenie štúdie	56 (17,2)	27 (15,9)
Chýbajúci výsledok	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir-placebo) [§]		
Rozdiel (95 % IS)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-hodnota	< 0,0001	
[†] Kategórie zlyhania sa vzájomne vylučujú a sú založené na hierarchii kategórií v uvedenom poradí. [§] 95 % IS a p-hodnota pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (vysoké alebo nízke riziko). Na vyjadrenie štatistickej významnosti sa použila jednostranná p-hodnota ≤ 0,0249. FAS = celý analyzovaný súbor (full analysis set); FAS zahŕňa randomizované osoby, ktoré dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku a vylučuje osoby s detegovateľnou DNA CMV na začiatku. Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda NC = F (pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie). Pri metóde NC=F sa zlyhanie definovalo ako všetky osoby s klinicky významnou infekciou CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie alebo u nich nebol dostupný výsledok v návštevnom okne v 24. týždni po transplantácii. N = počet osôb v každej liečebnej skupine. n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii. Poznámka: Podiel osôb s detegovateľnou vírusovou DNA CMV v deň 1, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV počas 24 týždňov po HSCT bol v skupine s letermovirom 64,6 % (31/48) v porovnaní s 90,9 % (20/22) v skupine s placebom. Odhadovaný rozdiel (95 % IS pre rozdiel) bol -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %) s nominálnou jednostrannou p-hodnotou < 0,0048.		

Faktory súvisiace s výskytom DNA CMV v krvi po 14. týždni po HSCT medzi osobami liečenými letermovirom zahŕňali vysoké riziko pre reaktiváciu CMV na začiatku, GVHD, používanie kortikosteroidov a sérum donora negatívne na prítomnosť CMV.

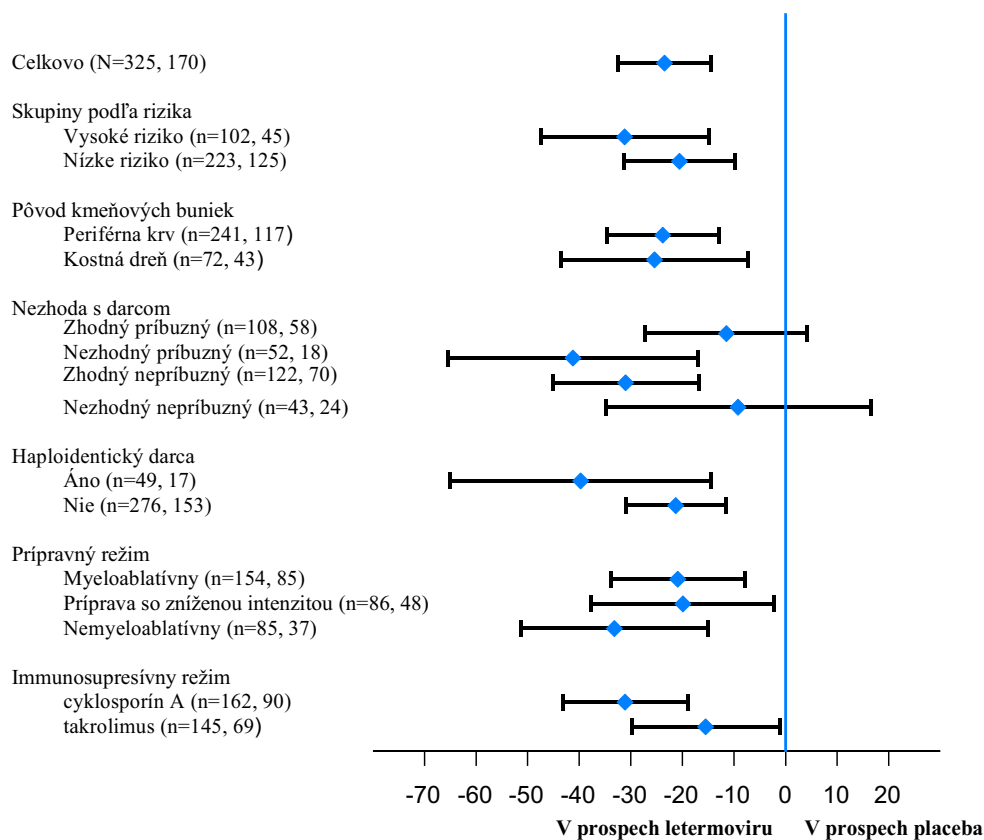
Obrázok 1: P001: Kaplanova-Meierova krivka času do začatia PET proti CMV alebo do vzniku ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne počas 24 týždňov po transplantácii u príjemcov HSCT (populácia FAS)



Neobjavili sa žiadne rozdiely vo výskyte prijatia štep alebo v čase do jeho prijatia medzi skupinou s PREVYMISOM a skupinou s placebom.

Účinnosť bola v podskupinách konzistentne v prospech letermoviru vrátane nízkeho a vysokého rizika pre reaktiváciu CMV, prípravných režimov a súbežných režimov obsahujúcich imunosupresíva (pozri obrázok 2).

Obrázok 2: P001: Forestova krivka podielu osôb, u ktorých sa začala PET proti CMV alebo s ochorením vyvolaným CMV v koncovom orgáne počas 24 týždňov po HSCT podľa vybraných podskupín (metóda NC=F, populácia FAS)



Rozdiel medzi letermovirom - placebom (%) a 95 % IS

NC=F, pacient, ktorý nedokončil štúdiu = zlyhanie (Non-Completer=Failure). Pri metóde NC=F sa osoby, ktoré prerušili štúdiu pred 24. týždňom po transplantácii alebo u ktorých nebol dostupný výsledok v 24. týždni po transplantácii, započítali ako zlyhanie.

P040: Profylaxia od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT

Účinnosť predĺženia profylaxie letermovirom od 14. týždňa (~100 dní) do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT u pacientov s rizikom neskorkej infekcie CMV a ochorenia vyvolaného CMV sa hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy 3 (P040) u dospelých CMV-séropozitívnych príjemcov [R+] alogénneho HSCT. Osoby vhodné na zaradenie, ktoré dokončili profylaxiu letermovirom počas ~100 dní po HSCT boli randomizované (2:1) na podávanie letermoviru alebo placebo od 14. týždňa do konca 28. týždňa po HSCT. Osoby boli sledované do konca 28. týždňa po HSCT pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti s pokračovaním sledovania bez liečby do konca 48. týždňa po HSCT.

Spomedzi 218 liečených osôb dostávalo 144 osôb letermovir a 74 dostávalo placebo. Medián veku bol 55 rokov (rozmedzie: 20 až 74 rokov); 62 % bolo mužov; 79 % bolo bielej; 11 % bolo ázijskej; 2 % boli čiernej a 10 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy. Najčastejšími dôvodmi pre transplantáciu boli akútna myeloblastová leukémia (42 %), akútna lymfoblastová leukémia (15 %) a myelodysplastický syndróm (11 %).

Pri vstupe do štúdie mali všetky osoby prítomné rizikové faktory pre neskorú infekciu CMV a ochorenie vyvolané CMV, pričom 64% osôb malo dva alebo viac rizikových faktorov. Rizikové faktory zahŕňali: darcu s príbuzným HLA (súrodenc) s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich troch lokusov na géne HLA: HLA-A, -B alebo -DR; haploidentického darcu; nepríbuzného darcu s minimálne jednou nezhodou na jednom z nasledujúcich štyroch lokusov na géne HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použitie pupočnickej krvi ako zdroja kmeňových buniek; použitie

štepov zbavených T-buniek *ex vivo*; príjem antitymocytového globulínu; príjem alemtuzumabu; použitie systémovo podávaného prednizónu (alebo ekvivalentu) v dávke ≥ 1 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní P040 bol výskyt klinicky významnej infekcie CMV počas 28 týždňov po HSCT. Klinicky významná infekcia CMV bola definovaná ako výskyt buď ochorenia vyvolaného CMV v koncovom orgáne alebo začatie PET proti CMV na základe zaznamenananej CMV virémie a klinického stavu osoby. Použila sa metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF), kde sa osoby, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie s virémiou, započítali ako zlyhania.

Pri letermovire sa preukázala vyššia účinnosť oproti placebo v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 4. Odhadovaný rozdiel liečby -16,1 % bol štatisticky významný (jednostranná p-hodnota = 0,0005). Účinnosť bola v podskupinách založených na charakteristikách osôb (vek, pohlavie, rasa) a rizikových faktoroch pre neskorú infekciu CMV a ochorenie vyvolané CMV konzistentne v prospech letermoviru.

Tabuľka 4: P040: Výsledky účinnosti u príjemcov HSCT s rizikom neskorej infekcie CMV a ochorenia vyvolaného CMV (metóda OF, populácia FAS)

Parameter	letermovir (letermovir ~200 dní) (N = 144) n (%)	placebo (letermovir ~100 dní) (N = 74) n (%)
Zlyhania*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinicky významná infekcia CMV počas 28 týždňov†	2 (1,4)	13 (17,6)
Začatie PET na základe zaznamenananej CMV virémie	1 (0,7)	11 (14,9)
Ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne	1 (0,7)	2 (2,7)
Prerušenie štúdie pred 28. týždňom z dôvodu CMV virémie	2 (1,4)	1 (1,4)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir (letermovir ~200 dní)-placebo (letermovir ~100 dní))‡		
Rozdiel (95 % IS)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-hodnota	0,0005	

* Kategórie zlyhania sa vzájomne vylučujú a sú založené na hierarchii kategórií v uvedenom poradí.

† Klinicky významná infekcia CMV bola definovaná ako ochorenie vyvolané CMV v koncovom orgáne (dokázané alebo predpokladané) alebo začatie PET na základe zaznamenananej CMV virémie a klinického stavu osoby.

‡ 95 % IS a p-hodnota pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (haploidentický darca áno alebo nie). Na vyjadrenie štatistickej významnosti sa použila jednostranná p-hodnota ≤ 0,0249.

Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF). Pri metóde OF sa zlyhanie definovalo ako všetky osoby, u ktorých sa rozvinula klinicky významná infekcia CMV alebo ktoré predčasne vystúpili zo štúdie s CMV virémiou od 14. týždňa (~100 dní)

do konca 28. týždňa (~200 dní) po HSCT.
N = počet osôb v každej liečebnej skupine.
n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii.

P002: Dospelí CMV-séronegatívni príjemcovia transplantovanej obličky od CMV-séropozitívneho darcu [D+/R-]

Na vyhodnotenie profylaxie letermovírom ako preventívnej metódy pri ochorení vyvolanom CMV u príjemcov transplantovanej obličky sa účinnosť letermovíru hodnotila v multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívnym komparátorom kontrolovanom skúšaní non-inferiority fázy 3 (P002) u dospelých príjemcov transplantovanej obličky s vysokým rizikom [D+/R-]. Osoby boli randomizované (1:1) na podávanie buď letermovíru alebo valganciklovíru. Letermovir sa podával súbežne s aciklovirom. Valganciklovir sa podával súbežne s placebom k aciklovirom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa použitia alebo nepoužitia vysoko cytolytickej, antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie. Letermovir alebo valganciklovir sa začali podávať medzi 0. dňom a 7. dňom po transplantácii obličky a v podávaní sa pokračovalo do konca 28. týždňa (~200 dní) po transplantácii. Osoby boli sledované do konca 52. týždňa po transplantácii.

Spomedzi 589 liečených osôb dostávalo 292 osôb letermovir a 297 dostávalo valganciklovir. Medián veku bol 51 rokov (rozmedzie: 18 až 82 rokov); 72 % bolo mužov; 84 % bolo bielej; 2 % boli ázijskej; 9 % bolo čiernej; 17 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; a 60 % dostalo obličku od mŕtveho darcu. Najčastejšími primárnymi dôvodmi pre transplantáciu boli vrodené cystické ochorenie obličiek (17 %), hypertenzia (16 %) a diabetes/diabetická nefropatia (14 %).

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní P002 bol výskyt ochorenia vyvolaného CMV (CMV v koncovom orgáne alebo syndróm CMV, potvrdené nezávislou rozhodovacou komisiou) počas 52 týždňov po transplantácii. Použila sa metóda OF, kde sa osoby, ktoré predčasne vystúpili zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu alebo u nich neboli dostupné údaje v tom čase, nepovažovali za zlyhania.

Letermovir preukázal non-inferioritu k valganciklovirom v analýze primárneho cieľového ukazovateľa, ako je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: P002: Výsledky účinnosti u príjemcov transplantovanej obličky (metóda OF, populácia FAS)

Parameter	letermovir (N = 289) n (%)	valganciklovir (N = 297) n (%)
Výskyt ochorenia vyvolaného CMV* počas 52 týždňov	30 (10,4)	35 (11,8)
Rozdiel liečby upravený na skupinu (letermovir-valganciklovir)[†] Rozdiel (95 % IS)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Prípady ochorenia vyvolaného CMV potvrdené nezávislou rozhodovacou komisiou.

[†] 95 % IS pre rozdiely liečby v percentuálnom vyjadrení odpovede sa vypočítali pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy upravené na skupiny s rozdielom porovnávaným pomocou harmonického priemeru veľkosti vzorky v ramene pre každú skupinu (použitie/nepoužitie vysoko cytolytickej antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie).

[‡] Na základe 10 % hranice non-inferiority je letermovir non-inferiorný k valganciklovirom.

Metóda na spracovanie chýbajúcich hodnôt: metóda pozorovaného zlyhania (Observed Failure, OF). Pri metóde OF sa účastníci, ktorí predčasne vystúpili zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu nepovažovali za zlyhania.

Poznámka: Osobám randomizovaným do skupiny s letermovírom sa podával aciklovir na profylaxiu infekcie vyvolanej vírusom herpes simplex (HSV) a varicella zoster (VZV). Osobám randomizovaným do skupiny s valganciklovírom sa podávalo placebo k acikloviru.

N = počet osôb v každej liečebnej skupine.

n (%) = počet (percento) osôb v každej podkategórii.

Účinnosť bola porovnateľná vo všetkých podskupinách, vrátane pohlavia, veku, rasy, oblasti a použitia/nepoužitia vysoko cytolytickej antilymfocytovej imunoterapie počas indukcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s PREVYMISOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre profylaxiu infekcie cytomegalovírusom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb bola farmakokinetika letermovíru opísaná po perorálnom a intravenóznom podaní. Expozícia letermovíru sa zvyšovala viac ako proporcionálne dávke pri perorálnom aj intravenóznom podaní. Pravdepodobný mechanizmus je saturácia/autoinhibícia OATP1B1/3. Farmakokinetika letermovíru bola opísaná aj po perorálnom a intravenóznom podaní u príjemcov HSCT (tabuľka 6) a po perorálnom podaní u príjemcov transplantovanej obličky (tabuľka 7).

Zdravé osoby

Geometrický priemer AUC v rovnovážnom stave bol 71 500 ng•hod/ml a geometrický priemer C_{max} v rovnovážnom stave bol 13 000 ng/ml pri letermovíre podávanom perorálne v dávke 480 mg jedenkrát denne.

Letermovir dosiahol rovnovážny stav za 9 až 10 dní s akumulárnym pomerom 1,2 pre AUC a 1 pre C_{max} .

Príjemcovia HSCT

AUC letermovíru bola odhadnutá pomocou analýz populačnej farmakokinetiky s použitím údajov z fázy 3 skúšania P001 (pozri tabuľku 6). Rozdiely v expozícii medzi liečebnými režimami nie sú klinicky významné; účinnosť bola v rámci rozsahu expozícií pozorovaných v štúdií P001 konzistentná.

Tabuľka 6: Hodnoty AUC letermovíru (ng•hod/ml) u príjemcov HSCT

Liečebný režim	Medián (90 % predikčný interval)*
480 mg perorálne, bez cyklosporínu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózne, bez cyklosporínu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálne, s cyklosporínom	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózne, s cyklosporínom	70 300 (46 200, 106 000)
* Post-hoc predpovede populácie z analýzy populačnej FK s použitím údajov z fázy 3	

Príjemcovia transplantovanej obličky

AUC letermovíru bola odhadnutá pomocou analýz populačnej farmakokinetiky s použitím údajov z fázy 3 skúšania P002 (pozri tabuľku 7). Účinnosť bola v rámci rozsahu expozícií pozorovaných v skúšaní P002 konzistentná.

Tabuľka 7: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u príjemcov transplantovanej obličky

Liečebný režim	Medián (90% predikčný interval)*
480 mg perorálne, bez cyklosporínu	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg perorálne, s cyklosporínom	57 700 (26 900, 135 000)
* Mediány a 90 % predikčné intervaly sú založené na simuláciách modelovania populačnej farmakokinetiky z fázy 3 s interindividuálnou variabilitou. Poznámka: Farmakokinetika letermoviru po i.v. podaní sa u príjemcov transplantovanej obličky neskúmala; očakávaná AUC po i.v. podaní je však podobná AUC odhadnutej pri modelovaní po i.v. podaní u príjemcov HSCT (tabuľka 6).	

Absorpcia

Letermovir sa rýchlo vstrebával s mediánom času do maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) 1,5 až 3,0 hodín a koncentrácie klesali bifázicky. U príjemcov HSCT bola biologická dostupnosť letermoviru odhadnutá na približne 35 % pri perorálnom letermovire v dávke 480 mg jedenkrát denne podávanej bez cyklosporínu. Interindividuálna variabilita pre biologickú dostupnosť bola odhadnutá na približne 37 %. U príjemcov transplantovanej obličky bola biologická dostupnosť letermoviru odhadnutá na približne 60 % pri perorálnom letermovire v dávke 480 mg jedenkrát denne podávanej bez cyklosporínu.

Vplyv cyklosporínu

U príjemcov HSCT spôsobilo súbežné podávanie cyklosporínu zvýšenie plazmatických koncentrácií letermoviru v dôsledku inhibície OATP1B. Biologická dostupnosť letermoviru bola odhadnutá na približne 85 % pri letermovire v dávke 240 mg jedenkrát denne perorálne podávanom pacientom súbežne s cyklosporínom.

Ak sa letermovir podáva súbežne s cyklosporínom, odporúčaná dávka letermoviru je 240 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Vplyv potravy

U zdravých osôb perorálne podanie 480 mg jednorazovej dávky letermoviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií nemalo žiadny vplyv na celkovú expozíciu (AUC) a viedlo k približne 30 % zvýšeniu maximálnych hladín (C_{max}) letermoviru. Letermovir sa môže podávať perorálne s jedlom alebo bez jedla tak, ako sa podával aj v klinických skúškach (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky sa priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave odhadol na 45,5 l po intravenóznom podaní u príjemcov HSCT.

Letermovir sa v rozsiahlej miere (98,2 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny nezávisle od rozmedzia koncentrácií (3 až 100 mg/l) hodnoteného *in vitro*. Určitá saturácia sa pozorovala pri nižších koncentráciách. Pomer rozdelenia letermoviru medzi krv a plazmu je 0,56 a je nezávislý od rozmedzia koncentrácií (0,1 až 10 mg/l) hodnoteného *in vitro*.

V predklinických štúdiách distribúcie sa letermovir distribuoval do orgánov a tkanív s najvyššími koncentraciami pozorovanými v gastrointestinálnom trakte, žlčovode a pečeni a s nízkymi koncentraciami v mozgu.

Biotransformácia

Väčšia časť zložiek súvisiacich s letermovirom v plazme je vo forme nezmenenej materskej látky (96,6 %). V plazme sa nezistili žiadne významné metabolity. Letermovir sa čiastočne eliminuje prostredníctvom glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1/1A3.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý terminálny polčas letermoviru u zdravých osôb je približne 12 hodín pri intravenóznom letermovire v dávke 480 mg. Hlavné cesty eliminácie letermoviru sú biliárna exkrécia a takisto aj priama glukuronidácia. Tento proces zahŕňa transportéry pečeneového vylučovania OATP1B1 a 3 nasledované glukuronidáciou katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky sa zdanlivý klírens letermoviru v rovnovážnom stave odhaduje na 4,84 l/hod po intravenóznom podaní 480 mg u príjemcov HSCT. Interindividuálna variabilita pre klírens sa odhaduje na 24,6 %.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného letermoviru sa 93,3 % izotopom značeného liečiva vylúčilo stolicou. Väčšia časť letermoviru sa vylúčila žľazou vo forme nezmenenej materskej látky s malým podielom (6 % dávky) vo forme acylglukuronidového derivátu v stolici. Acylglukuronid je v stolici nestabilný. Vylučovanie letermoviru močom bolo zanedbateľné (< 2 % dávky).

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie pečene

AUC neviazaného letermoviru bola približne o 81 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B [CP-B], skóre 7 – 9) a 4-násobne vyššia u osôb s ťažkou (Childova-Pughova trieda C [CP-C], skóre 10 – 15) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami. Zmeny expozície letermoviru u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú klinicky významné.

Výrazné zvýšenia expozície neviazanému letermoviru sa očakávajú u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v kombinácii so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Klinická štúdia u populácie s poruchou funkcie obličiek

AUC neviazaného letermoviru bola približne o 115 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (eGFR 31 až 56,8 ml/min/1,73 m²) a o 81 % vyššia u osôb s ťažkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami. Zmeny expozície letermoviru z dôvodu stredne ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie obličiek sa nepovažujú za klinicky významné. Osoby s ESRD sa neskúmali.

Po transplantácii obličky (P002)

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky bola AUC letermoviru približne o 12 % vyššia u osôb s miernou (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 60 až menej ako 90 ml/min), o 27 % vyššia u osôb so stredne ťažkou (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 30 až menej ako 60 ml/min) a o 35 % vyššia u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu vyšší alebo rovný 15 až menej ako 30 ml/min) v porovnaní s osobami s klírensom kreatinínu vyšším alebo rovným 90 ml/min. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.

Telesná hmotnosť

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky u zdravých osôb sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 18,7 % nižšia u osôb s telesnou hmotnosťou 80 – 100 kg v porovnaní s osobami s telesnou hmotnosťou 67 kg. Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u príjemcov transplantovanej obličky (P002) sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 26 % nižšia u osôb s telesnou hmotnosťou vyššou ako 80 kg v porovnaní s osobami s telesnou hmotnosťou nižšou alebo rovnou 80 kg. Tieto rozdiely nie sú klinicky významné.

Rasa

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky u zdravých osôb sa odhaduje, že AUC letermoviru je o 33,2 % vyššia u príslušníkov ázijskej rasy v porovnaní s príslušníkmi bielej rasy. Táto zmena nie je klinicky významná.

Pohlavie

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky neexistuje žiadny rozdiel vo farmakokinetike letermoviru u žien v porovnaní s mužmi.

Staršie osoby

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky neexistuje žiadny vplyv veku na farmakokinetiku letermoviru. Na základe veku sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Ireverzibilná testikulárna toxicita sa zaznamenala len u potkanov pri systémových expozíciách (AUC) ≥ 3 -násobku expozícií u ľudí pri odporúčanej dávke pre ľudí (recommended human dose, RHD). Táto toxicita bola charakterizovaná degeneráciou tubulov v semenníkoch a oligospermiou a zvyškami buniek v nadsemenníkoch s poklesom hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri expozíciách (AUC) podobných expozíciám u ľudí pri RHD sa u potkanov nepozorovala testikulárna toxicita. Testikulárna toxicita sa nepozorovala pri najvyšších dávkach skúmaných pri expozíciách u myši až do 4-násobku a u opíc až do 2-násobku expozícií u ľudí pri RHD. Význam pre ľudí nie je známy.

Je známe, že hydroxypropylbetadex môže vyvolať vakuoláciu obličiek u potkanov, ak sa podáva intravenózne v dávkach väčších ako 50 mg/kg/deň. Vakuolácia sa zaznamenala v obličkách potkanov, ktorým sa letermovir podával intravenózne v dávke 1 500 mg/kg/deň vo forme s cyklodextrínovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadexom.

Karcinogenéza

V 6-mesačnej štúdii karcinogenity pri perorálnom podávaní u RasH2 transgénnych (Tg.RasH2) myši sa nepreukázala prítomnosť tumorigenézy relevantnej pre ľudí až do najvyšších skúmaných dávok, 150 mg/kg/deň u samcov a 300 mg/kg/deň u samiciek.

Mutagenéza

Letermovir nebol genotoxický v sérii testov *in vitro* alebo *in vivo* vrátane testov mikrobiálnej mutagenézy, chromozomálnej aberácie na ovariálnych bunkách čínskeho škrečka a v štúdii myšacieho mikrojadierka *in vivo*.

Reprodukcia

Fertilita

V štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývinu u potkanov sa neobjavili žiadne účinky letermoviru na fertilitu samíc. U samcov potkana sa pozorovala znížená koncentrácia spermií, znížená pohyblivosť spermií a pokles fertility pri systémových expozíciách ≥ 3 -násobku AUC u ľudí pri RHD (pozri Všeobecná toxicita).

U opíc, ktorým sa podával letermovir, sa neobjavil žiadny dôkaz testikulárnej toxicity na základe histopatologického hodnotenia, stanovenia veľkosti semenníkov, rozboru hormónov v krvi (folikulostimulačný hormón, inhibín B a testosterón) a hodnotení spermií (počet spermií, pohyblivosť a morfológia) pri systémových expozíciách približne 2-násobku AUC u ľudí pri RHD.

Vývin

U potkanov sa zaznamenala maternotoxicita (vrátane zníženého prírastku telesnej hmotnosti) pri dávke 250 mg/kg/deň (približne 11-násobok AUC pri RHD); u mláďat sa zaznamenal pokles hmotnosti plodu s oneskorenou osifikáciou, mierne opuchnutými plodmi a zvýšeným výskytom skráteneých pupečníkových šnúr a zmeny a malformácie stavcov, rebier a panvy. Pri dávke 50 mg/kg/deň (približne 2,5-násobok AUC pri RHD) sa nezaznamenali žiadne účinky na matku a vývin.

U králikov sa zaznamenala maternotoxicita (vrátane mortality a potratov) pri dávke 225 mg/kg/deň (približne 2-násobok AUC pri RHD); u mláďat sa zaznamenal zvýšený výskyt malformácií a zmien stavcov a rebier.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu sa letermovir perorálne podával gravidným potkanom. Nepozorovala sa žiadna vývinová toxicita až do najvyššej skúmanej expozície (2-násobok AUC pri RHD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex (cyklodextrín)
chlorid sodný
hydroxid sodný (E524)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Inkompatibilné liečivá

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s amiodarónium-chloridom, amfotericínom B (lipozomálnym), aztreonamom, cefepímium-chloridom, ciprofloxacínom, cyklosporínom, diltiazémium-chloridom, filgrastimom, gentamicínum-sulfátom, levofloxacínom, linezolidom, lorazepamom, midazolamium-chloridom, mofetil-mykofenolát hydrochloridom, ondansetrónom, palonosetrónom.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Inkompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je inkompatibilný so súpravou hadičiek na intravenózne podávanie obsahujúcich dietylhexylftalátové (DEHP) zmäkčovadlá a polyuretán.

Tento liek sa nesmie používať s inými materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka: 3 roky
Po otvorení: Použite okamžite

Uchovávanie zriedeného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení pred použitím bola preukázaná počas 48 hodín pri 25 °C a počas 48 hodín pri 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania po zriedení pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z číreho skla typu I (30 ml) s 20 mm fluórom pokrytou chlorobutylovou zátkou s hliníkovým odklápacím viečkom obsahujúca 12 ml (slabozelené viečko) alebo 24 ml roztoku (tmavomodré viečko).

Veľkosť balenia: 1 liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky PREVYMIS sú určené len na jednorazové použitie.

Príprava

Pokyny na prípravu a podávanie sú pre obidve dávky rovnaké.

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok sa musí pred intravenóznym použitím zriediť.

Pred zriedením skontrolujte obsah injekčnej liekovky kvôli zmene zafarbenia a prítomnosti pevných častíc. PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je číry bezfarebný roztok a môže obsahovať niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc súvisiacich s liekom. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený, má zmenené zafarbenie alebo obsahuje častice iné ako niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc.

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok nepoužívajte s materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav obsahujúcimi polyuretán alebo zmäkčovadlo dietylhexylftalát (DEHP). Materiály bez obsahu ftalátov neobsahujú ani DEHP.

Injekčnou liekovkou PREVYMISU netraste.

Obsah jednej jednodávkovej injekčnej liekovky (buď 12 ml (240 mg dávka) alebo 24 ml (480 mg dávka)) PREVYMISU koncentrát na infúzny roztok pridajte k 250 ml naplneného intravenózneho vaku obsahujúceho buď 9 mg/ml (0,9%) injekčný roztok chloridu sodného alebo 5% glukózu a zriedený roztok premiešajte jemným obrátením. Netraste ním.

Po zriedení je roztok PREVYMISU číry a je bezfarebný až žltý. Zmeny farby v rámci tohto rozsahu nemajú vplyv na kvalitu lieku. Zriedený roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať pre prítomnosť pevných častíc a zmeny zafarbenia. Zriedený roztok zlikvidujte, ak je zakalený, má zmenené zafarbenie alebo obsahuje častice iné ako niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc. Ak sa obsah injekčnej liekovky pridá do 250 ml intravenózneho vaku, výsledná koncentrácia letermoviru bude 0,9 mg/ml (pre 240 mg dávku) a 1,8 mg/ml (pre 480 mg dávku).

Podávanie

Pozri časť 4.2.

Zriedený roztok PREVYMISU sa má podávať cez sterilný 0,2-mikrónový alebo 0,22-mikrónový polyétersulfónový (PES) in-line filter.

Kompatibilné intravenózne roztoky a iné lieky

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je kompatibilný s 0,9% roztokom chloridu sodného a 5% roztokom glukózy.

PREVYMIS sa nesmie podávať súbežne cez rovnakú intravenóznú hadičku (alebo kanylu) s inými liekmi a kombináciami rozpúšťadiel okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Zoznam kompatibilných liekov, ak sa PREVYMIS a lieky* pripravujú v 0,9% roztoku chloridu sodného

- | | |
|---|-------------------|
| • sodná soľ ampicilínu | • flukonazol |
| • sodná soľ ampicilínu/sodná soľ sulbaktámu | • ľudský inzulín |
| • antitymocytovej globulín | • síran horečnatý |
| • kaspofungín | • metotrexát |
| • daptomycín | • mikafungín |
| • fentanýlium-dihydrogen-citrát | |

*Pozri súhrn charakteristických vlastností na potvrdenie kompatibility simultánneho súbežného podávania.

Zoznam kompatibilných liekov, ak sa PREVYMIS a lieky* pripravujú v 5% roztoku glukózy

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • amfotericín B (lipidový komplex) [†] | • sodná soľ hydrokortizón-sukcinátu |
| • anidulafungín | • morfinium-sulfát |
| • sodná soľ cefazolínu | • noradrenalinium-bitartrát |
| • ceftarolín | • sodná soľ pantoprazolu |
| • sodná soľ ceftriaxónu | • chlorid draselný |
| • doripeném | • fosforečnan draselný |
| • famotidín | • takrolimus |
| • kyselina listová | • telavancín |
| • sodná soľ gancikloviru | • tigecyklín |

*Pozri súhrn charakteristických vlastností na potvrdenie kompatibility simultánneho súbežného podávania.

[†]Amfotericín B (lipidový komplex) je kompatibilný s PREVYMISOM, amfotericín B (lipozomálny) je však inkompatibilný (pozri časť 6.2).

Kompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

PREVYMIS je kompatibilný s nasledujúcimi materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav. Všetky materiály intravenózných vakov a infúzných súprav, ktoré nie sú uvedené nižšie, sa nemajú používať.

Materiály intravenózných vakov

Polyvinylchlorid (PVC), etylénvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylén a polyetylén).

Materiály infúzných súprav

PVC, polyetylén (PE), polybutadién (PBD), silikónová guma (SR), styren-butadiénový kopolymér (SBC), styren-butadién-styrenový kopolymér (SBS), polystyrén (PS)

Zmäkčovadlá

Tris-(2-etylhexyl)-trimelitát (TOTM), butylbenzylftalát (BBP)

Katetre

Röntgenkontrastný polyuretán

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA
LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka pre 240 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 240 mg filmom obalené tablety
letermovir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg letermoviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku s malým množstvom vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1245/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PREVYMIS 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

Blister pre 240 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 240 mg tablety
letermovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka pre 480 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 480 mg filmom obalené tablety
letermovir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 480 mg letermoviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku s malým množstvom vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1245/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PREVYMIS 480 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**Blister pre 480 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

PREVYMIS 480 mg tablety
letermovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka pre 240 mg koncentrát na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát na infúzny roztok
letermovir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 12 ml injekčná liekovka obsahuje 240 mg letermoviru.
Každý ml obsahuje 20 mg letermoviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík a cyklodextrín.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení, **musí sa podávať cez in-line filter.**

Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1245/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke pre 240 mg koncentrát na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PREVYMIS 240 mg sterilný koncentrát
letermovir
i.v., **musí sa podávať cez in-line filter.**

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka pre 480 mg koncentrát na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU

PREVYMIS 480 mg koncentrát na infúzny roztok
letermovir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 24 ml injekčná liekovka obsahuje 480 mg letermoviru.
Každý ml obsahuje 20 mg letermoviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík a cyklodextrín.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení, **musí sa podávať cez in-line filter.**

Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1245/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke pre 480 mg koncentrát na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PREVYMIS 480 mg sterilný koncentrát
letermovir
i.v., **musí sa podávať cez in-line filter.**

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MSD

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

PREVYMIS 240 mg filmom obalené tablety

PREVYMIS 480 mg filmom obalené tablety

letermovir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je PREVYMIS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREVYMIS
3. Ako užívať PREVYMIS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREVYMIS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je PREVYMIS a na čo sa používa

PREVYMIS je protívírusový liek viazaný na lekárske predpis, ktorý obsahuje liečivo letermovir.

PREVYMIS je liek pre dospelých, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu kmeňových buniek (kostnej drene) alebo obličky. Liek pomáha zabrániť vzniku ochorenia vyvolaného CMV („cytomegalovírusom“).

CMV je vírus. CMV u väčšiny ľudí nevyvoláva ochorenie. Ak je však váš imunitný systém po transplantácii kmeňových buniek alebo obličky slabý, môžete mať vysoké riziko vzniku ochorenia vyvolaného CMV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREVYMIS

Neužívajte PREVYMIS, ak

- ste alergický na letermovir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- užívate niektorý z týchto liekov:
 - pimoqid – používa sa na liečbu Tourettovho syndrómu (nervovo-duševné ochorenie sprevádzané opakovanými pohybovými a zvukovými tikmi),
 - námeľové alkaloidy (ako napr. ergotamín a dihydroergotamín) – používajú sa pri migrenóznych bolestiach hlavy.
- užívate nasledovný rastlinný prípravok:
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, neužívajte PREVYMIS. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako užijete PREVYMIS.

Ak užívate PREVYMIS s cyklosporínom, neužívajte nasledovné lieky:

- dabigatran – používa sa pri krvných zrazeninách,
- atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pitavastatín – na vysokú hladinu cholesterolu.

Upozornenia a opatrenia

Ak užívate aj liek na vysokú hladinu cholesterolu (pozri zoznam liekov v časti „Iné lieky a PREVYMIS“ nižšie), okamžite musíte oznámiť vášmu lekárovi, ak máte nevysvetliteľné bolesti svalov, obzvlášť ak sa necítite dobre alebo ak máte horúčku. Váš liek alebo vašu dávku bude možno potrebné zmeniť. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii vášho ďalšieho lieku.

Ďalšie krvné vyšetrenia môžu byť potrebné kvôli sledovaniu hladín nasledujúcich liekov:

- cyklosporín, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Deti a dospievajúci

PREVYMIS nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že sa PREVYMIS v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a PREVYMIS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že PREVYMIS môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok PREVYMISU. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, či je bezpečné užívať PREVYMIS s inými liekmi.

Niektoré lieky **nesmiete užívať** spolu s PREVYMISOM (pozri zoznam pod „Neužívajte PREVYMIS, ak“).

Niektoré ďalšie lieky **nesmiete užívať** spolu s PREVYMISOM a cyklosporínom (pozri zoznam pod „Ak užívate PREVYMIS s cyklosporínom, neužívajte nasledovné lieky:“).

Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov. To preto, lebo váš lekár možno bude musieť zmeniť vaše lieky alebo zmeniť dávku vašich liekov:

- alfentanil – na silnú bolesť,
- fentanyl – na silnú bolesť,
- chinidín – pri nezvyčajnom rytme srdca,
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus – používajú sa na predchádzanie odmietnutia transplantátu,
- vorikonazol – na hubové infekcie,
- statíny ako napr. atorvastatín, fluvastatín, rosuvastatín, simvastatín, pravastatín, pitavastatín – na vysokú hladinu cholesterolu,
- glyburid, repaglinid – na vysokú hladinu cukru v krvi,
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín – na kŕče alebo záchvaty,
- dabigatran, warfarín – používajú sa na riedenie krvi alebo pri krvných zrazeninách,
- midazolam – používa sa na upokojenie,
- amiodarón – používa sa na úpravu nepravidelného tlkotu srdca,
- ústami užívané antikoncepčné steroidy – na zabránenie tehotenstvu,
- omeprazol, pantoprazol – pri žalúdočných vredoch a iných problémoch so žalúdkom,
- nafcilín - na bakteriálne infekcie,
- rifabutín, rifampicín - na mykobakteriálne infekcie,
- tioridazín - na psychické poruchy,
- bosentan - na vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach,
- efavirenz, etravirín, nevirapín, lopinavir, ritonavir - proti HIV,
- modafinil - na podporu bdlosti.

Svojho lekára alebo lekárnika môžete požiadať o zoznam liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s PREVYMISOM.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. PREVYMIS sa neodporúča v tehotenstve. Je to

z dôvodu, že sa neskúmal počas tehotenstva a nie je známe, či PREVYMIS neuškodí vášmu dieťaťu počas vášho tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Dojčenie sa neodporúča počas užívania PREVYMISU. Je to z dôvodu, že nie je známe, či PREVYMIS prechádza do vášho materského mlieka a či sa dostane k vášmu dieťaťu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

PREVYMIS môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“ nižšie). Niektorí pacienti hlásili počas liečby PREVYMISOM únavu alebo pocit točenia hlavy (závrat). Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto účinkov, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým tieto účinky nevymiznú.

PREVYMIS obsahuje laktózu

PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

PREVYMIS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať PREVYMIS

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

Odporúčaná dávka PREVYMISU je jedna 480 mg tableta jedenkrát denne. Ak užívate aj cyklosporín, váš lekár zníži dávku PREVYMISU na jednu 240 mg tabletu jedenkrát denne.

- PREVYMIS užívajte v rovnaký čas každý deň.
- Liek užívajte s jedlom alebo bez jedla.

Ako užívať liek

- Tabletú prehltajte vcelku s malým množstvom vody. Tabletú nerozlamujte, nedrvtu ani ju nežuňte.

Ak užijete viac PREVYMISU, ako máte

Ak užijete viac PREVYMISU, ako máte, okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť PREVYMIS

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali ani nepreskočili dávky PREVYMISU.

- Ak na dávku zabudnete, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je už však takmer čas na vašu ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte. Vašu ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dve dávky PREVYMISU v rovnakom čase, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, čo urobiť, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neprestávajúce užívať PREVYMIS

Neprestávajúce užívať PREVYMIS bez toho, aby ste sa najprv neporozprávali so svojim lekárom. PREVYMIS majte v zásobe. To pomôže vášmu lieku chrániť vás čo najlepšie pred ochorením vyvolaným CMV po transplantácii kmeňových buniek alebo obličky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- hnačka,
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- alergická reakcia (precitlivenosť) – prejavy môžu zahŕňať sipot, ťažkosti s dýchaním, vyrážky alebo žihľavku, svrbenie, opuch,
- strata chuti do jedla,
- zmeny vnímania chuti,
- bolesť hlavy,
- pocit točenia hlavy (závrat),
- bolesť žalúdka,
- nezvyčajné hodnoty laboratórnych vyšetrení činnosti pečene (t.j. zvýšené hladiny pečeňových enzýmov),
- svalové kŕče,
- vysoká hladina kreatinínu v krvi – preukáže sa vo vyšetreniach krvi,
- pocit veľkej únavy,
- opuch rúk alebo chodidiel.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať PREVYMIS

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistrovej karte po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PREVYMIS obsahuje

Liečivo je letermovir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg letermoviru alebo 480 mg letermoviru.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), povidón (E1201), koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551), stearát horečnatý (E470b).

Obal tablety

Monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E1518), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (len pre 480 mg tablety) (E172), karnaubský vosk (E903). Pozri časť 2 „PREVYMIS obsahuje laktózu“ a „PREVYMIS obsahuje sodík“.

Ako vyzerá PREVYMIS a obsah balenia

PREVYMIS 240 mg filmom obalená tableta („tableta“) je žltá oválna tableta s označením „591“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane. Dĺžka tablety je 16,5 mm a šírka 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg filmom obalená tableta („tableta“) je ružová oválna obojstranne vypuklá tableta s označením „595“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane. Dĺžka tablety je 21,2 mm a šírka 10,3 mm.

28x1 tablet je balených do škatuľky obsahujúcej polyamid/hliník/PVC – hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami (celkovo 28 tablet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

PREVYMIS 240 mg koncentrát na infúzny roztok

PREVYMIS 480 mg koncentrát na infúzny roztok

letermovir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je PREVYMIS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú PREVYMIS
3. Ako vám podajú PREVYMIS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREVYMIS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je PREVYMIS a na čo sa používa

PREVYMIS je protívírusový liek viazaný na lekárske predpis, ktorý obsahuje liečivo letermovir.

PREVYMIS je liek pre dospelých, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu kmeňových buniek (kostnej drene) alebo obličky. Liek pomáha zabrániť vzniku ochorenia vyvolaného CMV („cytomegalovírusom“).

CMV je vírus. CMV u väčšiny ľudí nevyvoláva ochorenie. Ak je však váš imunitný systém po transplantácii kmeňových buniek alebo obličky slabý, môžete mať vysoké riziko vzniku ochorenia vyvolaného CMV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú PREVYMIS

PREVYMIS vám nesmú podať, ak

- ste alergický na letermovir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- užívate niektorý z týchto liekov:
 - pimoqid – používa sa na liečbu Tourettovho syndrómu (nervovo-duševné ochorenie sprevádzané opakovanými pohybovými a zvukovými tikmi),
 - námeľové alkaloidy (ako napr. ergotamín a dihydroergotamín) – používajú sa pri migrenóznych bolestiach hlavy.
- užívate nasledovný rastlinný prípravok:
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, PREVYMIS vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú PREVYMIS.

Ak užívate PREVYMIS s cyklosporínom, neužívajte nasledovné lieky:

- dabigatran – používa sa pri krvných zrazeninách,
- atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pitavastatín – na vysokú hladinu cholesterolu.

Upozornenia a opatrenia

Ak užívate aj liek na vysokú hladinu cholesterolu (pozri zoznam liekov v časti „Iné lieky a PREVYMIS“ nižšie), okamžite musíte oznámiť vášmu lekárovi, ak máte nevysvetliteľné bolesti svalov, obzvlášť ak sa necítite dobre alebo ak máte horúčku. Váš liek alebo vašu dávku bude možno potrebné zmeniť. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii vášho ďalšieho lieku.

Ďalšie krvné vyšetrenia môžu byť potrebné kvôli sledovaniu hladín nasledujúcich liekov:

- cyklosporín, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Deti a dospelí

PREVYMIS nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že sa PREVYMIS v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a PREVYMIS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že PREVYMIS môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok PREVYMISU. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, či je bezpečné užívať PREVYMIS s inými liekmi.

Niektoré lieky **nesmiete užívať** spolu s PREVYMISOM (pozri zoznam pod „PREVYMIS vám nesmú podať, ak“).

Niektoré ďalšie lieky **nesmiete užívať** spolu s PREVYMISOM a cyklosporínom (pozri zoznam pod „Ak užívate PREVYMIS s cyklosporínom, neužívajte nasledovné lieky:“).

Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov. To preto, lebo váš lekár možno bude musieť zmeniť vaše lieky alebo zmeniť dávku vašich liekov:

- alfentanil – na silnú bolesť,
- fentanyl – na silnú bolesť,
- chinidín – pri nezvyčajnom rytme srdca,
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus – používajú sa na predchádzanie odmietnutia transplantátu,
- vorikonazol – na hubové infekcie,
- statíny ako napr. atorvastatín, fluvastatín, rosuvastatín, simvastatín, pravastatín, pitavastatín – na vysokú hladinu cholesterolu,
- glyburid, repaglinid – na vysokú hladinu cukru v krvi,
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín – na kŕče alebo záchvaty,
- dabigatran, warfarín – používajú sa na riedenie krvi alebo pri krvných zrazeninách,
- midazolam – používa sa na upokojenie,
- amiodarón – používa sa na úpravu nepravidelného tlkotu srdca,
- ústami užívané antikoncepčné steroidy – na zabránenie tehotenstvu,
- omeprazol, pantoprazol – pri žalúdočných vredoch a iných problémoch so žalúdkom,
- nafcilín - na bakteriálne infekcie,
- rifabutín, rifampicín - na mykobakteriálne infekcie,
- tioridazín - na psychické poruchy,
- bosentan - na vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach,
- efavirenz, etravirín, nevirapín, lopinavir, ritonavir - proti HIV,
- modafinil - na podporu bdlosti.

Svojho lekára alebo lekárnika môžete požiadať o zoznam liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s PREVYMISOM.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám začnú podávať tento liek. PREVYMIS sa neodporúča v tehotenstve. Je to z dôvodu, že sa neskúmal počas tehotenstva a nie je známe, či PREVYMIS neuškodí vášmu dieťaťu počas vášho tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám začnú podávať tento liek. Dojčenie sa neodporúča počas používania PREVYMISU. Je to z dôvodu, že nie je známe, či PREVYMIS prechádza do vášho materského mlieka a či sa dostane k vášmu dieťaťu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

PREVYMIS môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“ nižšie). Niektorí pacienti hlásili počas liečby PREVYMISOM únavu alebo pocit točenia hlavy (závrat). Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto účinkov, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým tieto účinky nevymiznú.

PREVYMIS obsahuje sodík

PREVYMIS obsahuje sodík. Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podajú tento liek.

Každá 240 mg injekčná liekovka obsahuje 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 1,15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Každá 480 mg injekčná liekovka obsahuje 46 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 2,30 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

PREVYMIS obsahuje cyklodextrín

Každá 240 mg dávka (12 ml injekčná liekovka) tohto lieku obsahuje 1 800 mg cyklodextrínu.

Každá 480 mg dávka (24 ml injekčná liekovka) tohto lieku obsahuje 3 600 mg cyklodextrínu.

Ak máte ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete tento liek.

3. Ako vám podajú PREVYMIS

Odporúčaná dávka PREVYMISU je 480 mg jedenkrát denne. Ak užívate aj cyklosporín, váš lekár zníži dávku PREVYMISU na 240 mg jedenkrát denne.

PREVYMIS dostanete vo forme infúzie (kvapkaním) do žily, ktorá bude trvať približne 1 hodinu. PREVYMIS dostanete jedenkrát denne.

Ak vám podajú viac PREVYMISU, ako sa má

Ak si myslíte, že vám podali príliš veľa PREVYMISU, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete na vašu návštevu na podanie PREVYMISU

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali ani nepreskočili dávky PREVYMISU.

- Ak vynecháte návštevu na podanie PREVYMISU, okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi a dohodnite si nový termín návštevy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- hnačka,
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- alergická reakcia (precitlivenosť) – prejavy môžu zahŕňať sipot, ťažkosti s dýchaním, vyrážky alebo žihľavku, svrbenie, opuch,
- strata chuti do jedla,
- zmeny vnímania chuti,
- bolesť hlavy,
- pocit točenia hlavy (závrat),
- bolesť žalúdka,
- nezvyčajné hodnoty laboratórnych vyšetrení činnosti pečene (t.j. zvýšené hladiny pečeňových enzýmov),
- svalové kŕče,
- vysoká hladina kreatinínu v krvi – preukáže sa vo vyšetreniach krvi,
- pocit veľkej únavy,
- opuch rúk alebo chodidiel.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať PREVYMIS

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení pred použitím bola preukázaná počas 48 hodín pri 25 °C a počas 48 hodín pri 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní po zriedení pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Akýkoľvek nepoužitý zvyšok infúzneho roztoku je potrebné zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PREVYMIS obsahuje

Liečivo je letermovir. Každá injekčná liekovka obsahuje 240 mg alebo 480 mg letermoviru. Každý 1 ml koncentráту obsahuje 20 mg.

Ďalšie zložky sú: hydroxypropylbetadex (cyklodextrín), chlorid sodný, hydroxid sodný (E524), voda na injekcie. Pozri časť 2 „PREVYMIS obsahuje sodík“ a „PREVYMIS obsahuje cyklodextrín“.

Ako vyzerá PREVYMIS a obsah balenia

PREVYMIS 240 mg a 480 mg koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číra bezfarebná tekutina a môže obsahovať niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc súvisiacich s liekom. 240 mg a 480 mg koncentrát na infúzny roztok sa balí do čírych sklenených injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka sa balí do škatuľky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na podávanie pre PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok

Injekčné liekovky PREVYMISU koncentrát na infúzny roztok sú určené len na jednorazové použitie.
Akýkoľvek nepoužitý zvyšok infúzneho roztoku zlikvidujte.

Podávanie cez sterilný 0,2- alebo 0,22-mikrónový PES in-line filter

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok môže obsahovať niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc súvisiacich s liekom. Pri podávaní zriedeného roztoku PREVYMISU sa vždy vyžaduje použitie sterilného 0,2- alebo 0,22-mikrónového PES in-line filtra bez ohľadu na to, či sú tieto častice súvisiace s liekom viditeľné v injekčnej liekovke alebo zriedenom roztoku.

Príprava

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok sa musí pred intravenóznym použitím zriediť. Pokyny na prípravu a podávanie sú pre obidve dávky rovnaké.

- Pred zriedením skontrolujte obsah injekčnej liekovky kvôli zmene zafarbenia a prítomnosti pevných častíc. PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je číry bezfarebný roztok a môže obsahovať niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc súvisiacich s liekom.
- Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený, má zmenené zafarbenie alebo obsahuje častice iné ako niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc.
- PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok nepoužívajte s materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav obsahujúcimi polyuretán alebo zmäkčovadlo dietylhexylftalát (DEHP). Materiály bez obsahu ftalátov neobsahujú ani DEHP.
- Injekčnou liekovkou PREVYMISU netraste.
- Obsah jednej jednodávkovej injekčnej liekovky (buď 12 ml (240 mg dávka) alebo 24 ml (480 mg dávka)) PREVYMISU koncentrát na infúzny roztok pridajte do 250 ml naplneného intravenózneho vaku obsahujúceho buď 0,9% chlorid sodný alebo 5% glukózu a zriedený roztok premiešajte jemným obrátením. Netraste ním.
- Po zriedení je roztok PREVYMISU číry a je bezfarebný až žltý. Zmeny farby v rámci tohto rozsahu nemajú vplyv na kvalitu lieku. Zriedený roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať pre prítomnosť pevných častíc a zmeny zafarbenia. Zriedený roztok zlikvidujte, ak je zakalený, má zmenené zafarbenie alebo obsahuje častice iné ako niekoľko malých priehľadných alebo bielych častíc. Ak sa obsah injekčnej liekovky pridá do 250 ml intravenózneho vaku s rozpúšťadlom, výsledná koncentrácia letermoviru bude 0,9 mg/ml (pre 240 mg dávku) a 1,8 mg/ml (pre 480 mg dávku).

Podávanie

- Zriedený roztok sa má podávať cez sterilný 0,2-mikrónový alebo 0,22-mikrónový PES in-line filter.
- Zriedený roztok nepodávajte cez iný ako sterilný 0,2-mikrónový alebo 0,22-mikrónový PES in-line filter.
- Podávajte len formou intravenózneho infúzie. Nepodávajte ako pretlakovú infúziu alebo bolus.
- Po zriedení podajte PREVYMIS ako intravenóznou infúziu cez periférny alebo centrálny venózne katéter pri celkovom čase podania približne 60 minút. Podajte celý obsah intravenózneho vaku.

Kompatibilné intravenózne roztoky a iné lieky

- PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je kompatibilný s 0,9% roztokom chloridu sodného a 5% roztokom glukózy.
- Kompatibilné lieky sú uvedené nižšie.
- Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.
- PREVYMIS sa nesmie podávať súbežne cez rovnakú intravenóznou hadičku (alebo kanylu) s inými liekmi a kombináciami rozpúšťadiel okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Zoznam kompatibilných liekov, ak sa PREVYMIS a lieky* pripravia v 0,9% roztoku chloridu sodného

- | | |
|---|-------------------|
| • sodná soľ ampicilínu | • flukonazol |
| • sodná soľ ampicilínu/sodná soľ sulbaktámu | • ľudský inzulín |
| • antitymocytový globulín | • síran horečnatý |
| • kaspofungín | • metotrexát |
| • daptomycín | • mikafungín |
| • fentanýlium-dihydrogen-citrát | |

*Pozri súhrn charakteristických vlastností na potvrdenie kompatibility simultánneho súbežného podávania.

Zoznam kompatibilných liekov, ak sa PREVYMIS a lieky* pripravia v 5% roztoku glukózy

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • amfotericín B (lipidový komplex) [†] | • sodná soľ hydrokortizón-sukcinátu |
| • anidulafungín | • morfinium-sulfát |
| • sodná soľ cefazolínu | • noradrenalinium-bitartrát |
| • ceftarolín | • sodná soľ pantoprazolu |
| • sodná soľ ceftriaxónu | • chlorid draselný |
| • doripeném | • fosforečnan draselný |
| • famotidín | • takrolimus |
| • kyselina listová | • telavancín |
| • sodná soľ gancikloviru | • tigecyklín |

*Pozri súhrn charakteristických vlastností na potvrdenie kompatibility simultánneho súbežného podávania.

[†]Amfotericín B (lipidový komplex) je kompatibilný s PREVYMISOM, amfotericín B (lipozomálny) je však inkompatibilný (pozri časť 6.2).

Kompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

PREVYMIS je kompatibilný s nasledujúcimi materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav. Všetky materiály intravenózných vakov a infúzných súprav, ktoré nie sú uvedené nižšie, sa nemajú používať.

Materiály intravenózných vakov

Polyvinylchlorid (PVC), etylénvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylén a polyetylén).

Materiály infúzných súprav

PVC, polyetylén (PE), polybutadién (PBD), silikónová guma (SR), styrén-butadiénový kopolymér (SBC), styrén-butadién-styrénový kopolymér (SBS), polystyrén (PS)

Zmäkčovadlá

Tris-(2-etylhexyl)-trimelitát (TOTM), butylbenzylftalát (BBP)

Katétre

röntgenkontrastný polyuretán

Inkompatibilné lieky

PREVYMIS koncentrát na infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s amiodarónium-chloridom, amfotericínom B (lipozomálnym), aztreonamom, cefepímiom-chloridom, ciprofloxacínom, cyklosporínom, diltiazémium-chloridom, filgrastimom, gentamycínium-sulfátom, levofloxacínom, linezolidom, lorazepamom, midazolamium-chloridom, mofetil-mykofenolát hydrochloridom, ondansetrónom, palonosetrónom.

Inkompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

PREVYMIS je inkompatibilný so súpravou hadičiek na intravenózne podávanie obsahujúcich dietylhexylftalátové (DEHP) zmäkčovadlá a polyuretán.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.