

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete
PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 480 mg letermovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 240 mg filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena 480 mg filmsko obložena tableta vsebuje 6,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete

Rumena, ovalna tableta, velikosti 16,5 mm x 8,5 mm, z vtisnjeno oznako "591" na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

Roza, ovalna, bikonveksna tableta, velikosti 21,2 mm x 10,3 mm, z vtisnjeno oznako "595" na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 15 kg, ki so CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant).

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice, prejete od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-].

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z letermovirjem mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic ali presaditev ledvice.

Odmerjanje

Letermovir je na voljo tudi v obliki zrnč v vrečici (20 mg in 120 mg) in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (240 mg in 480 mg).

Letermovir v obliki tablet, zrnč v vrečici in koncentrata za raztopino za infundiranje se po presoji zdravnika lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg bo pri prehodu med peroralno in intravensko obliko zdravila morda potrebna prilagoditev odmerka. Za informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti za letermovir koncentrat za raztopino za infundiranje.

HSCT

Letermovir je treba začeti uporabljati po HSCT. Uporabljati se ga lahko začne na dan presaditve in najkasneje 28 dni po HSCT. Letermovir se lahko začne uporabljati pred presaditvijo ali po njej. Profilaksa z letermovirjem se mora nadaljevati 100 dni po HSCT.

Dolgotrajna profilaksa z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni po HSCT, lahko koristi nekaterim bolnikom z velikim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost letermovirja za uporabo več kot 200 dni v kliničnih preskušanjih nista raziskani.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan in ga je mogoče dati kot eno 480-mg tableto ali kot dve 240-mg tableti.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, glejte povzetek glavnih značilnosti letermovirja v obliki zrnč v vrečici za informacije o odmerjanju.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če se zdravljenje s ciklosporinom uvede po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi zdravljenja z letermovirjem prekine, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visokih vrednosti ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 15 kg in manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerek letermovirja je 240 mg enkrat na dan in ga je mogoče dati kot eno 240-mg tableto (glejte tudi poglavje 5.2).

Za pediatrične bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, glejte povzetek glavnih značilnosti letermovirja v obliki zrnč v vrečici za informacije o odmerjanju.

Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 15 kg in manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če se peroralni letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 120 mg enkrat na dan (glejte tudi poglavji 4.5 in 5.2). Za bolnike, ki potrebujejo odmerek 120 mg, glejte povzetek glavnih značilnosti letermovirja v obliki zrn v vrečici za informacije o odmerjanju.

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 120 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Presaditev ledvice

Letermovir je treba začeti uporabljati na dan presaditve in najkasneje 7 dni po presaditvi ledvice ter ga je treba uporabljati 200 dni po presaditvi.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan in ga je mogoče dati kot eno 480-mg tableto ali kot dve 240-mg tableti.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, glejte povzetek glavnih značilnosti letermovirja v obliki zrn v vrečici za informacije o odmerjanju.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Izpuščeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pozabljeni odmerek letermovirja vzeti takoj, ko se na to spomnijo. Če je že čas za naslednji odmerek, naj pozabljeni odmerek izpustijo in nadaljujejo z jemanjem zdravila ob običajnem času. Bolniki ne smejo podvojiti naslednjega odmerka ali vzeti večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka letermovirja glede na starost ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagoditev odmerka letermovirja ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Kombinirana okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se prilagoditve odmerka letermovirja ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD – End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje

priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost letermovirja pri HSCT bolnikih s telesno maso manj kot 5 kg ali pri bolnikih s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Priporočila glede odmerjanja za bolnike s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg, ki bi ga lahko podprli s farmakokinetično/farmakodinamično ekstrapolacijo, ni.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tableto je treba pogoltniti celo. Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje. Tablete se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti, ker ti načini niso raziskani.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Ko je letermovir uporabljen v kombinaciji s ciklosporinom:

- je sočasna uporaba dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ali pitavastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje CMV DNA pri prejemnikih HSCT

V preskušanju 3. faze (P001) sta bili varnost in učinkovitost letermovirja dokazani pri HSCT bolnikih z negativnim rezultatom testa CMV DNA pred začetkom profilakse. Vrednost CMV DNA so do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, nato pa na vsaka dva tedna do 24. tedna. V primerih klinično pomembne CMV DNA-emije ali CMV-bolezni so profilakso z letermovirjem prekinili in uvedli standardno predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali zdravljenje CMV-bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letermovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodiščni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje (glejte poglavje 5.1).

Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili

Pri sočasni uporabi letermovirja in določenih zdravil lahko pride do znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja. Nekatere od interakcij lahko povzročijo:

- možne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom ali letermovirju,
- pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenega zdravila, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 1 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Letermovir je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin), saj se pri sočasni uporabi lahko poveča

plazemska koncentracija substratov za CYP3A. Priporočljivo je skrbno spremljanje in/ali prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Na splošno je prva 2 tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letermovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Letermovir je zmerni induktor encimov in prenašalcev. Zaradi indukcije se lahko zmanjša plazemska koncentracija nekaterih zdravil, ki se presnavljajo ali prenašajo s temi encimi/prenašalci (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazola.

Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana.

Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OATP1B1/3, kot so številni statini (glejte poglavje 4.5 in preglednico 1).

Pomožne snovi

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošne informacije o razlikah v izpostavljenosti pri različnih režimih zdravljenja z letermovirjem

- Ocenjena plazemska izpostavljenost letermovirju se razlikuje glede na režim njegove uporabe (glejte preglednico v poglavju 5.2). Klinične posledice interakcij letermovirja so zato odvisne od režima uporabe letermovirja in od tega ali se letermovir uporablja v kombinaciji s ciklosporinom ali ne.
- Pri sočasni uporabi ciklosporina in letermovirja lahko pride do izrazitejših ali dodatnih učinkov kot pri uporabi letermovirja samega (glejte preglednico 1).

Vpliv drugih zdravil na letermovir

Letermovir se *in vivo* izloča z žolcem in glukuronidacijo. Relativni pomen teh poti ni znan. Obe poti izločanja vključujeta aktivni vnos v hepatocit s pomočjo jetrnih vnosnih prenašalcev OATP1B1/3. Po vnosu se letermovir glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in 3. Kaže, da je letermovir podvržen tudi s P-gp in BCRP posredovanemu efluksu v jetrih in črevesu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov, s katerimi se presnavljajo zdravila, ali induktorji prenašalcev zdravil

Sočasna uporaba letermovirja (s ciklosporinom ali brez) z močnimi in zmernimi induktorji prenašalcev (npr. P-gp) in/ali encimov (npr. UGT) ni priporočljiva, saj lahko vodi do subterapevtske izpostavljenosti letermovirju (glejte preglednico 1).

- Primeri močnih induktorjev so: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin in fenobarbital.
- Primeri zmernih induktorjev so: tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz in etravirin.

Sočasna uporaba z rifampicinom je povzročila začetno povečanje plazemske koncentracije letermovirja (zaradi zavrtja OATP1B1/3 in/ali P-gp), ki ni klinično pomembno, čemur je sledilo klinično pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij letermovirja (zaradi indukcije P-gp/UGT) pri nadaljnji sočasni uporabi rifampicina (glejte preglednico 1).

Dodatni vplivi drugih zdravil na letermovir, v povezavi s sočasno uporabo s ciklosporinom

Zaviralci OATP1B1 ali 3

Pri sočasni uporabi letermovirja z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev OATP1B1/3, se plazemske koncentracije letermovirja lahko povečajo. Če se letermovir uporablja sočasno s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3), je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg (glejte preglednico 1 ter poglavji 4.2 in 5.2). Če se peroralni letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja skupaj s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Previdnost se priporoča, kadar se pri zdravljenju z letermovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporabijo še drugi zaviralci OATP1B1/3.

- Primeri zaviralcev OATP1B1 so: gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin in nekateri zaviralci proteaze (atazanavir, simeprevir).

Zaviralci P-gp/BCRP

Rezultati *in vitro* kažejo, da je letermovir substrat za P-gp/BCRP. Spremembe plazemskih koncentracij letermovirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP z itakonazolom niso bile klinično pomembne.

Vpliv letermovirja na druga zdravila

Zdravila, ki se v glavnem izločajo s presnovo ali aktivnim transportom

Letermovir je na splošno induktor encimov in prenašalcev *in vivo*. Razen če določene encime ali prenašalce tudi zavira (glejte v nadaljevanju), lahko pričakujemo indukcijo. Letermovir lahko tako povzroči zmanjšanje plazemske izpostavljenosti in verjetno zmanjšano učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo v glavnem s presnovo ali aktivnim transportom.

Obseg indukcijskega učinka je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin. Popoln indukcijski učinek se lahko pričakuje po 10-14 dneh zdravljenja z letermovirjem. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije.

Letermovir je *in vitro* zaviralec CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 in OAT3 pri *in vivo* pomembnih koncentracijah. Na voljo so študije, izvedene *in vivo*, v katerih so, poleg na CYP2C19, raziskali tudi neto učinek na CYP3A4, P-gp in OATP1B1/3. Neto učinek *in vivo* na druge navedene encime in prenašalce ni znan. Podrobne informacije so predstavljene v nadaljevanju.

Ni znano, ali letermovir vpliva na izpostavljenost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B in micafunginu. Možnih interakcij med letermovirjem in temi zdravili niso raziskali. Obstaja teoretično tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi indukcije, vendar pa obseg učinka in posledično klinični pomen trenutno ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A

Letermovir je *in vivo* zmeren zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi letermovirja s peroralnim midazolamom (substrat za CYP3A) so se plazemske koncentracije midazolama povečale za 2-3-krat. Pri sočasni uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

- Primeri takšnih zdravil so: določeni imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), zaviralci HMG-CoA reduktaze in amiodaron (glejte preglednico 1). Uporaba pimozida in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obseg zaviralnega učinka CYP3A je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Zaradi časovno odvisnega zaviranja in sočasne indukcije je neto zaviralni učinek encima lahko dosežen šele po 10-14 dneh. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije. Po končanem zdravljenju zaviralni učinek izzveni po 10-14 dneh. V primeru uvedbe

spremljanja se le-to priporoča v prvih 2 tednih po začetku in koncu zdravljenja z letermovirjem (glejte poglavje 4.4), pa tudi v primeru spremembe poti uporabe letermovirja.

Zdravila, ki se prenašajo z OATP1B1/3

Letermovir je zaviralec prenašalcev OATP1B1/3. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za OATP1B1/3.

- Primeri takšnih zdravil so: zaviralci reduktaze HMG-CoA, feksofenadin, repaglinid in gliburid (glejte preglednico 1). Pri režimu uporabe letermovirja brez ciklosporina je učinek izrazitejši pri intravenski kot pri peroralni uporabi letermovirja.

Obseg zaviranja OATP1B1/3 sočasno uporabljenih zdravil bo verjetno večji, če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3). To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za OATP1B1/3 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9 in/ali CYP2C19

Pri sočasni uporabi letermovirja in vorikonazola (substrat za CYP2C19) so se plazemske koncentracije vorikonazola izrazito zmanjšale, kar kaže, da je letermovir induktor CYP2C19. Verjetno gre tudi za indukcijo CYP2C9. Letermovir lahko zmanjša izpostavljenost substratom za CYP2C9 in/ali CYP2C19, kar lahko povzroči subterapevtske vrednosti.

- Primeri takšnih zdravil so: varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin in tolbutamid (glejte preglednico 1).

Pričakuje se, da bo učinek manj izrazit pri peroralni uporabi letermovirja brez ciklosporina kot pri intravenski uporabi letermovirja s ciklosporinom ali brez njega ali peroralni uporabi letermovirja s ciklosporinom. To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za CYP2C9 ali CYP2C19 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem. Glede časovnega poteka interakcije glejte tudi splošne informacije o indukciji, navedene zgoraj.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8

Letermovir *in vitro* zavira CYP2C8, na osnovi svojega induksijskega potenciala pa lahko tudi inducira CYP2C8. Neto učinek *in vivo* ni znan.

- Primer zdravila, ki se v glavnem izloča s pomočjo CYP2C8, je repaglinid (glejte preglednico 1). Sočasna uporaba repaglinida in letermovirja, s ciklosporinom ali brez njega, ni priporočljiva.

Zdravila, ki se v črevesju prenašajo s P-gp

Letermovir je induktor črevesnega P-gp. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se v pomembnem obsegu prenašajo s P-gp v črevesju, kot sta dabigatran in sofosbuvir.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6 ali UGT1A1 ali prenašajo z BCRP ali OATP2B1

Letermovir je na splošno induktor *in vivo*, vendar pa so *in vitro* opazili tudi, da zavira CYP2B6, UGT1A1, BCRP in OATP2B1. Neto učinek *in vivo* ni znan. Pri sočasni uporabi z letermovirjem se plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce, lahko torej povečajo ali zmanjšajo. Morda bo potrebno dodatno spremljanje. Za uporabo teh zdravil glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

- Primer zdravila, ki se presnavlja s CYP2B6, je bupropion.

- Primera zdravil, ki se presnavljata z UGT1A1, sta raltegravir in dolutegravir.

- Primera zdravil, ki se prenašata z BCRP, sta rosuvastatin in sulfasalazin.

- Primer zdravila, ki se prenaša z OATP2B1, je celiprolol.

Zdravila, ki se prenašajo z ledvičnim prenašalcem OAT3

Podatki *in vitro* kažejo, da je letermovir zaviralec OAT3, zato je lahko letermovir zaviralec OAT3 *in vivo*. Plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OAT3, se lahko zvišajo.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z OAT3, so: ciprofloksacin, tenofovir, imipenem in cilastin.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z letermovirjem odmerki sočasno uporabljenih zdravil prilagodijo, jih je treba po zaključku zdravljenja z letermovirjem ponovno prilagoditi. Prilagoditev odmerka bo morda potrebna tudi pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

V preglednici 1 je naveden seznam znanih ali potencialno klinično pomembnih interakcij. Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah pri odraslih, izvedenih z letermovirjem, ali pa so pričakovane interakcije med zdravili, ki bi se lahko pojavile pri uporabi letermovirja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.1 in 5.2).

Preglednica 1: Interakcije in priporočila glede odmerjanja z drugimi zdravili. Upoštevati je treba, da preglednica ne vključuje vsega, temveč prikazuje le primere klinično pomembnih interakcij. Glejte tudi splošno besedilo o interakcijah med zdravili zgoraj.

Če ni navedeno drugače, so študije interakcij izvedli pri odraslih s peroralno uporabljenim letermovirjem brez ciklosporina. Upoštevati je treba, da se lahko možnost za pojav interakcij in klinične posledice razlikujejo, če se letermovir uporablja peroralno ali intravensko in če se sočasno uporablja ciklosporin. Pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti je priporočilo za sočasno uporabo treba znova preučiti.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Nafcilin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in nafcilina ni priporočljiva.
Antimikotiki		
flukonazol (400 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Medsebojnega delovanja v stanju dinamičnega ravnovesja niso raziskali. Pričakovano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
itakonazol (200 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↔ itakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
posakonazol [‡] (300 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrat na dan)/ letermovir (480 mg dnevno)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Če je potrebna sočasna uporaba, je prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM) vorikonazola.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Rifabutin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifabutina ni priporočljiva.
rifampicin (600 mg enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	Večkratni odmerki rifampicina zmanjšajo plazemsko koncentracijo letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifampicina ni priporočljiva.
(600 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	
(600 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (vsota zaviranja OATP1B1/3 in/ali P-gp ter indukcije P-gp/UGT)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
(600 mg enkrat na dan p.o. (24 ur po rifampicinu)) ^{§/} letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp/UGT)	
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Tioridazin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in tioridazina ni priporočljiva.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Bosentan lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in bosentana ni priporočljiva.
Protivirusna zdravila		
aciklovir [‡] (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
valaciklovir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ valaciklovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Šentjanževka lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in šentjanževke je kontraindicirana.
Zdravila za zdravljenje HIV		
efavirenz	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↑ ali ↓ efavirenz (zaviranje ali indukcija CYP2B6)	Efavirenz lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in efavirenta ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Ta protivirusna zdravila lahko zmanjšajo plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in teh protivirusnih zdravil ni priporočljiva.
Zaviralci reduktaze HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (20 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Pri sočasni uporabi z letermovirjem odmerek atorvastatina ne sme biti večji od 20 mg na dan [#] . Pri sočasni uporabi letermovirja in ciklosporina se pričakuje, da se bo plazemska koncentracija atorvastatina povečala v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega, čeprav tega niso raziskali. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba atorvastatina kontraindicirana.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir lahko znatno poveča plazemske koncentracije teh statinov. Če se letermovir uporablja sam, uporaba teh statinov ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba teh statinov kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije statinov. Če se letermovir uporablja skupaj s temi statini, bo odmerek statina morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, uporaba pravastatina ni priporočljiva, odmerek fluvastatina pa bo morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin (50 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zaviranje CYP3A)	Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odraslim (glejte poglavji 4.2 in 5.1) in pediatričnim bolnikom s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2) odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan. Če se peroralni letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja sočasno s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).
ciklosporin (200 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (zaviranje OATP1B1/3)	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije ciklosporina v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem, ter odmerek ciklosporina ustrezno prilagoditi #.
mofetilmikofenolat (1 g enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ mikofenolna kislina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
sirolimus [‡] (2 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p> <p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir</p>	<p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije sirolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek sirolimusa ustrezno prilagoditi[#]. Pri uvedbi ali ukinitvi uporabe ciklosporina skupaj z letermovirjem je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracij sirolimusa.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za posebna priporočila glede odmerjanja pri uporabi sirolimusa skupaj s ciklosporinom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za sirolimus.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se koncentracije sirolimusa lahko povečajo v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega.</p>
takrolimus (5 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p>	<p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi[#].</p>
takrolimus (5 mg enkratni odmerki)/ letermovir (80 mg dvakrat na dan)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkratni odmerki/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Drugi peroralni steroidni kontraceptivi s sistemskim delovanjem	Tveganje za ↓ steroidnih kontraceptivov	<p>Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije drugih peroralnih steroidnih kontraceptivov in tako vpliva na njihovo učinkovitost.</p> <p>Za zagotovitev ustreznega kontraceptivnega učinka s peroralnim kontraceptivom je treba izbrati zdravila, ki vsebujejo EE in LNG.</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antidiabetiki		
repaglinid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ ali ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, zaviranje CYP2C8 in OATP1B)	Letermovir lahko poveča ali zmanjša plazemske koncentracije repaglinida. (Neto učinek ni znan). Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se pričakuje, da se bodo plazemske koncentracije repaglinida povečale zaradi dodatnega zaviranja OATP1B s ciklosporinom. Sočasna uporaba ni priporočljiva [#] .
gliburid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ gliburid (zaviranje OATP1B1/3, zaviranje CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije gliburida. Prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja, se priporoča pogosto spremljanje koncentracije glukoze. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za specifična priporočila za odmerjanje gliburida glejte tudi ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Antiepileptiki (glejte tudi splošno besedilo)		
karbamazepin, fenobarbital	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Karbamazepin ali fenobarbital lahko zmanjšata plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in karbamazepina ali fenobarbitala ni priporočljiva.
fenitoin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije fenitoina. Sočasna uporaba letermovirja in fenitoina ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Peroralni antikoagulant		
varfarin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije varfarina. Če se varfarin uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) [#] . Spremljanje je priporočljivo prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ dabigatran (indukcija črevesnega P-gp)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije dabigatrana in zmanjša učinkovitost dabigatrana. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba dabigatrana kontraindicirana.
Sedativi		
midazolam (1 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (240 mg peroralno enkrat na dan) midazolam (2 mg, enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (240 mg enkrat na dan p.o.)	↑ midazolam intravensko: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi letermovirja z midazolamom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama [#] . Povečanje plazemskih koncentracij midazolama je lahko večje, če se peroralni midazolam uporablja z letermovirjem v kliničnem odmerku in ne v preučevanem odmerku.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Opioidni agonisti		
Primeri: alfentanil, fentanil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ opioidi, ki se presnavljajo s CYP3A (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov teh zdravil. Odmerek opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, bo morda treba prilagoditi [#] (glejte poglavje 4.4). Spremljanje je priporočljivo tudi v primeru spremembe poti uporabe. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se plazemske koncentracije opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko povečajo v večjem obsegu. Pri uporabi letermovirja v kombinaciji s ciklosporinom in alfentanilom ali fentanilom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).
Antiaritmiki		
amiodaron	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ amiodaron (predvsem zaviranje CYP3A in zaviranje ali indukcija CYP2C8)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije amiodarona. Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov amiodarona. Če se amiodaron uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati koncentracije amiodarona [#] .
kinidin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ kinidin (zaviranje CYP3A)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije kinidina. Med uporabo letermovirja s kinidinom je potrebno skrbno klinično spremljanje. Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila [#] .
Zdravila za bolezni srca in ožilja		
digoksin [‡] (0,5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dvakrat na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
pantoprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ pantoprazol (verjetno zaradi indukcije CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
Zdravila za spodbujanje budnosti		
modafinil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Modafinil lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in modafinila ni priporočljiva.
<p>*Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij. [†] ↓ = zmanjšanje, ↑ = povečanje ↔ = brez klinično pomembne spremembe [‡] Enosmerna študija medsebojnega delovanja, ki je vrednotila vpliv letermovirja na sočasno uporabljeno zdravilo. [§] Ti podatki so za učinek rifampicina na letermovir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina. [#] Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.</p>		

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi letermovirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba letermovirja ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se letermovir izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje letermovirja v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z letermovirjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah ni bilo vplivov na plodnost samic. Pri samcih podgan so opazili ireverzibilno toksičnost za moda in motnje plodnosti, ne pa tudi pri samcih miši ali samcih opic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Letermovir ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z letermovirjem so pri posameznih bolnikih poročali o utrujenosti in vrtoglavici, kar lahko vpliva na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti letermovirja temelji na treh kliničnih preskušanjih 3. faze.

HSCT

V preskušanju P001 je 565 odraslih prejemnikov HSCT 14 tednov po presaditvi prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi (glejte poglavje 5.1). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preiskovancev v skupini, ki je prejela letermovir, s pogostnostjo, ki je bila večja od pogostnosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabo letermovirja prekiniti, so bili: navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %).

V preskušanju P040 je 218 odraslih prejemnikov HSCT od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 48. tedna po HSCT (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se skladali z varnostnim profilom letermovirja, opredeljenim v študiji P001.

Presaditev ledvice

V preskušanju P002 je 292 odraslih prejemnikov presajene ledvice prejelo letermovir do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri odraslih bolnikih, ki so letermovir prejeli v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki letermovirja

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	zmanjšanje apetita
<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	disgevizija, glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	vertoglavica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea, diareja, bruhanje
Občasni	bolečina v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	utrujenost, periferni edem

Pediatrična populacija

Ocena varnosti letermovirja pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18. leta starosti temelji na kliničnem preskušanju faze 2b (P030). V P030 je 63 prejemnikov HSCT prejelo letermovir do 14. tedna po HSCT. Starostna porazdelitev je bila naslednja: 28 mladostnikov, 14 otrok v starosti od 7 do manj kot 12 let, 13 v starosti od 2 do manj kot 7 let in 8 mlajših od 2 let (5 od teh mlajših od 1 leta). Neželeni učinki so se skladali z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih študijah letermovirja pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem letermovirja pri človeku ni. Med kliničnimi preskušanji 1. faze je 86 zdravih odraslih preiskovancev do 14 dni prejelo letermovir v odmerkih od 720 mg/dan do 1440 mg/dan. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri uporabi kliničnega odmerka 480 mg/dan. Specifični antidot za preveliko odmerjanje letermovirja ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila letermovir iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX18

Mehanizem delovanja

Letermovir zavira kompleks DNA terminaze CMV, ki je potreben za cepitev in pakiranje DNA novih virusov. Letermovir vpliva na tvorbo enot genomov pravilne dolžine in moti zorenje virionov.

Protivirusno delovanje

Mediana vrednosti EC₅₀ letermovirja proti zbirki kliničnih izolatov CMV v modelu okužbe na celični kulturi je znašala 2,1 nM (razpon = 0,7 nM do 6,1 nM; n = 74).

Virusna odpornost

V celični kulturi

Podenote DNA terminaze CMV kodirajo geni CMV UL51, UL56 in UL89. V celični kulturi so bili potrjeni mutanti CMV z zmanjšano občutljivostjo za letermovir. Vrednosti EC₅₀ za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo substitucijo na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) in pUL89 (N320H, D344E), so bile od 1,6- do < 10-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; te substitucije po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Vrednosti EC₅₀ za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo pUL51 substitucijo A95V ali pUL56 substitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S in R369T, so bile od 10- do 9300-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; nekatere od teh substitucij so bile opažene pri bolnikih z neuspešno profilakso v kliničnih preskušanjih (glejte spodaj).

V kliničnih preskušanjih

V preskušanju faze 2b, v katerem so pri 131 odraslih prejemnikih HSCT do 84 dni vrednotili uporabo letermovirja v odmerkih 60, 120 ali 240 mg/dan ali placebo, so opravili sekvenčno analizo DNA izbranega predela UL56 (aminokislina od 231 do 369) v vzorcih 12 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Ena oseba (ki je prejela odmerek 60 mg/dan) je imela proti letermovirju odporno genotipsko varianto (GV) (V236M).

V preskušanju 3. faze (P001) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL56 in UL89 v vzorcih 40 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, iz celotne populacije za analizo (FAS population), pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Pri dveh preiskovancih so zaznali proti letermovirju odporne GV, v obeh primerih s substitucijo na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo V236M, drugi pa substitucijo E237G. Dodatno je en preiskovanec, ki je imel v izhodišču določljivo raven CMV DNA (in zato ni bil v populaciji za analizo), imel pUL56 substituciji C325W in R369T, zaznani po prekinitvi jemanja letermovirja.

V preskušanju 3. faze (P040) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 32 odraslih preiskovancev (ne glede na terapevtsko skupino), pri katerih profilaksa ni bila uspešna ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju 3. faze (P002) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 52 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih se je pojavila

CMV-bolezen ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju faze 2b (P030) je bila opravljena sekvenčna analiza DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 10 pediatričnih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem; vzorci so bili odvzeti na obisku za oceno okužbe s CMV. Skupno so pri 2 preiskovancih ugotovili 2 substituciji, povezani z odpornostjo proti letermovirju, obe na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo R369S, drugi pa substitucijo C325W.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost z zdravili z drugačnim mehanizmom delovanja ni verjetna. Letermovir je polno aktiven proti virusnim populacijam s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti zaviralcem DNA polimeraze CMV (ganciklovir, cidofovir in foskarnet). Nabor sevov rekombinantne CMV s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti letermovirju, je bil popolnoma občutljiv za cidofovir, foskarnet in ganciklovir, z izjemo rekombinantnega seva s pUL56 substitucijo E237G, ki povzroča 2,1-kratno zmanjšanje občutljivosti za ganciklovir v primerjavi z divjim tipom.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv letermovirja v intravenskih odmerkih do 960 mg na interval QTc so vrednotili v randomiziranem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg peroralno) nadzorovanem 4-obdobjem navzkrižnem preskušanju QT z enkratnim odmerkom pri 38 zdravih odraslih preiskovancih. Letermovir po intravenskem odmerku 960 mg ni povzročil podaljšanja QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu, pri čemer pa so bile koncentracije v plazmi približno 2-krat večje kot pri uporabi odmerka 480 mg intravensko.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Preskušanje P001: Profilaksa do 14. tedna (~100 dni) po HSCT

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-okužbe ali CMV-bolezni so učinkovitost letermovirja vrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P001) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Preiskovance so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan, ki so ga pri uporabi skupaj s ciklosporinom prilagodili na 240 mg, ali placebo. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto raziskovanja in tveganje (visoko v primerjavi z nizkim) za reaktivacijo CMV v času vključitve v študijo. Zdravljenje z letermovirjem so uvedli po HSCT (0.-28. dan po HSCT) in se je nadaljevalo do 14. tedna po HSCT. Letermovir so uporabljali peroralno ali intravensko, odmerki letermovirja pa je bil enak ne glede na pot uporabe. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 24. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo do 48. tedna po HSCT.

Vrednost CMV DNA so pri preiskovancih do 14. tedna po HSCT spremljali enkrat na teden, do 24. tedna po HSCT pa nato na vsaka dva tedna. Če je bila CMV DNA-emijska ocenjena kot klinično pomembna, so uvedli standardno predbolezensko zdravljenje CMV. Preiskovance so nato spremljali še naprej do 48. tedna po HSCT.

Med 565 zdravljenimi preiskovanci je 373 preiskovancev prejelo letermovir (vključno z 99 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek), 192 preiskovancev pa placebo (vključno z 48 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek). Mediana časa do začetka uporabe letermovirja je bila 9 dni po presaditvi. V izhodišču je bila vsaditev opravljena pri 37 % preiskovancev. Mediana starosti je bila 54 let (v razponu od 18 do 78 let), 56 preiskovancev (15,0 %) je bilo starih 65 let ali starejših, 58 % preiskovancev je bilo moških, 82 % belcev, 10 % Azijcev, 2 %

črncev ali Afričanov, 7 % pa Latinoameričanov. V izhodišču je 50 % preiskovancev prejelo mieloablativni režim, 52 % preiskovancev je prejelo ciklosporin, 42 % pa takrolimus. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (38 %), mieloblastični sindrom (15 %) in limfom (13 %). V izhodišču je bilo 12 % preiskovancev pozitivnih na CMV DNA.

V izhodišču je 31 % preiskovancev imelo visoko tveganje za reaktivacijo, kar je bilo opredeljeno z enim ali več od naslednjih meril: HLA-soroden (humani levkocitni antigen) darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR, haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; bolezen presadka proti gostitelju (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) stopnje 2 ali večje, ki je zahtevala uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti klinično pomembne okužbe s CMV je bil v P001 opredeljen s pojavnostjo CMV DNA-emije, ki je zahtevala predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali pojav prizadetosti organov s CMV (CMV end-organ disease). Uporabljen je bil pristop “nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure), tako da so izide preiskovancev, ki so bili iz študije izključeni pred 24. tednom po HSCT ali pa podatek o izidu v 24. tednu po HSCT ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

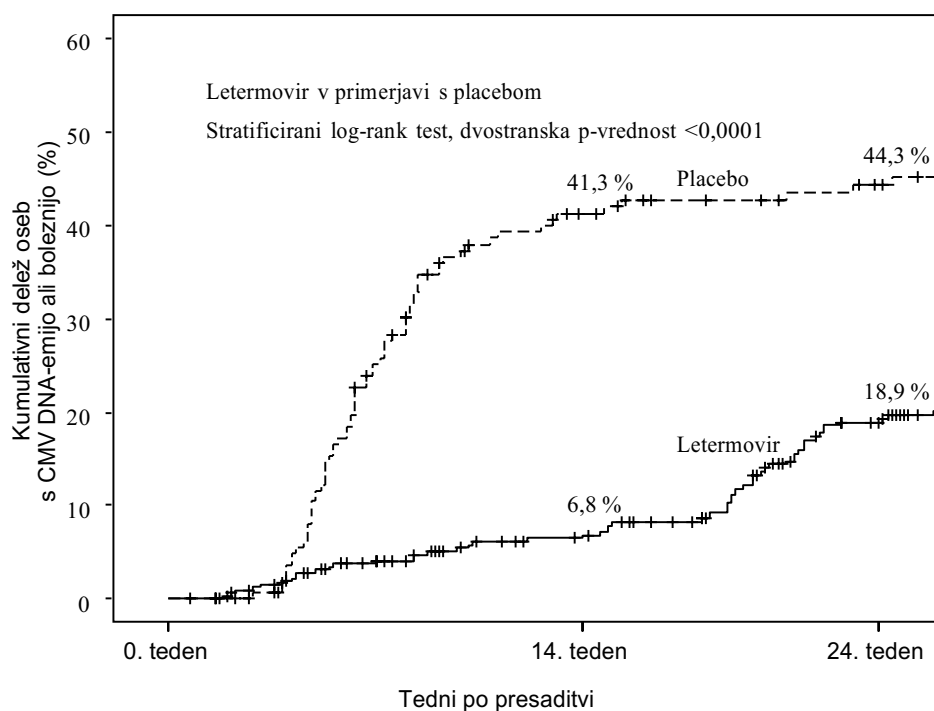
Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 3. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -23,5 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost < 0,0001).

Preglednica 3: P001: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT (pristop NC = F, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
primarni opazovani dogodek učinkovitosti (delež preiskovancev z neuspešno profilakso do 24. tedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
razlogi za neuspeh [†]		
klinično pomembna CMV-okuzba	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emija, ki je zahtevala PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
prizadetost organov s CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
izključitev iz študije	56 (17,2)	27 (15,9)
manjkajoč podatek o izidu	9 (2,8)	5 (2,9)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-placebo) [§]		
razlika (95 % IZ)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrednost	< 0,0001	
<p>[†] Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.</p> <p>[§] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (visoko ali nizko tveganje). Kot meja statistične značilnosti je veljala 1-stranska p-vrednost $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = polni nabor za analizo (Full Analysis Set). FAS vključuje randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila, izključuje pa preiskovance, ki so imeli v izhodišču določljivo raven CMV DNA. Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop "nedokončanje = neuspeh" (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F je bil neuspeh opredeljen kot izid pri vseh preiskovancih s klinično pomembno CMV-okuzbo, preiskovancih, ki so bili predčasno izključeni iz študije, ali preiskovancih brez podatka o izidu pri obisku v 24. tednu po HSCT.</p> <p>N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.</p> <p>n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.</p> <p>Opomba: Delež preiskovancev z določljivo vrednostjo DNA virusa CMV na 1. dan, ki so razvili klinično pomembno CMV-okuzbo, je 24. teden po HSCT v skupini z letermovirjem znašal 64,6 % (31/48), v skupini s placebom pa 90,9 % (20/22). Ocenjena razlika (95 % IZ za razliko) je znašala -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), z nominalno enostransko p-vrednostjo < 0,0048.</p>		

Dejavniki, ki so bili povezani s CMV DNA-emijo po 14. tednu po HSCT, so pri preiskovancih, ki so se zdravili z letermovirjem, vključevali visoko tveganje za reaktivacijo CMV v izhodišču, bolezen presadka proti gostitelju (GVHD), uporabo kortikosteroidov in negativni CMV-serostatus darovalca.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do začetka predbolezenskega zdravljenja (PET) CMV ali pojava prizadetosti organov s CMV do 24. tedna po presaditvi pri prejemnikih HSCT (populacija FAS)

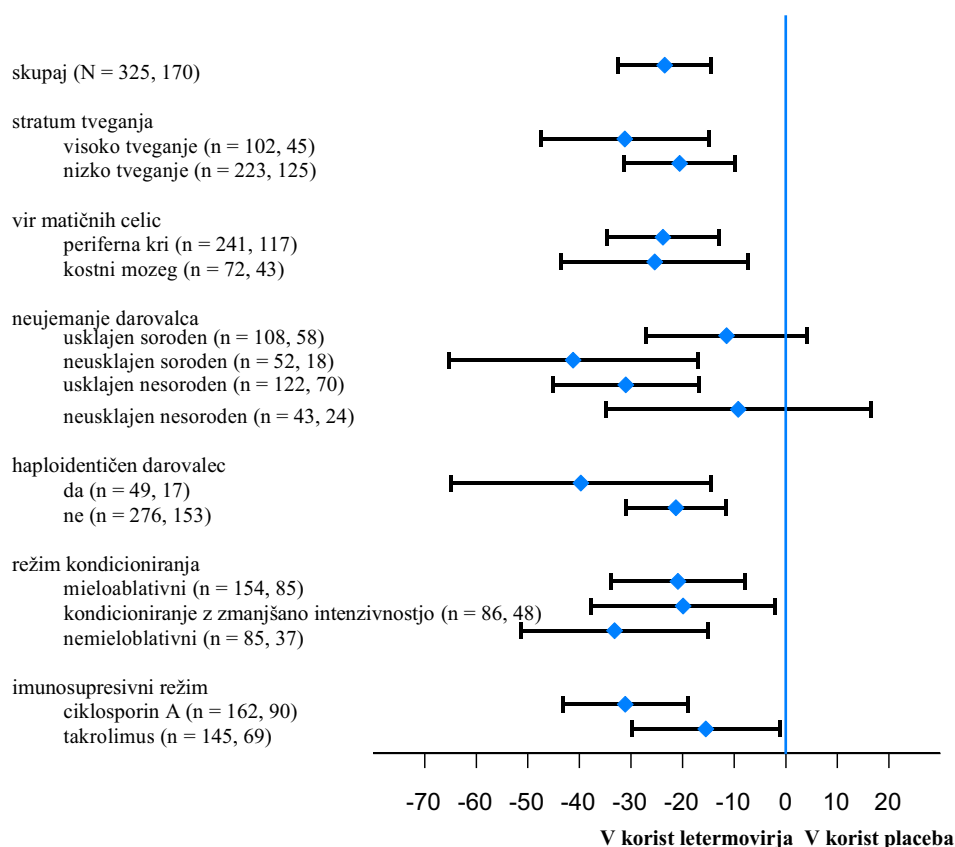


Število ogroženih oseb		
— Letermovir	325	212
- - - Placebo	170	70

Med skupino z letermovirjem in skupino s placebom v pojavnosti ali času vsaditve ni bilo razlik.

V podskupinah, vključno z nizkim in visokim tveganjem za reaktivacijo CMV, režimom kondicioniranja in režimom sočasnega imunosupresivnega zdravljenja, je bila učinkovitost konsistentno v korist letermovirja (glejte sliko 2).

Slika 2: P001: Drevesni diagram deleža preiskovancev z uvedenim predbolezenskim zdravljenjem (PET) CMV ali s prizadetostjo organov s CMV v 24. tednu po HSCT po izbranih podskupinah (pristop NC = F, populacija FAS)



Razlika med letermovirjem in placebom (%) in 95 % IZ

“Nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F so bolnike, ki so bili izključeni iz študije pred 24. tednom po presaditvi, ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

Preskušanje P040: Profilaksa od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT

Učinkovitost podaljšanja profilakse z letermovirjem od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT pri bolnikih s tveganjem za pozno CMV-okuzbo in CMV-bolezen so ocenili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P040) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Primerne preiskovance, ki so dokončali profilakso z letermovirjem do ~100 dni po HSCT, so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja ali placeba od 14. do 28. tedna po HSCT. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 28. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo brez zdravljenja do 48. tedna po HSCT.

Med 218 zdravljenimi preiskovanci je 144 preiskovancev prejelo letermovir, 74 preiskovancev pa placebo. Mediana starost je bila 55 let (v razponu od 20 do 74 let), 62 % je bilo moških, 79 % belcev, 11 % Azijcev, 2 % črncev, 10 % pa Latinoameričanov. Najpogostejši razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (42 %), akutna limfocitna levkemija (15 %) in mielodisplastični sindrom (11 %).

Ob vstopu v študijo so imeli vsi preiskovanci dejavnike tveganja za pozno CMV-okuzbo in CMV-bolezen, 64 % preiskovancev pa je imelo dva ali več dejavnikov tveganja. Med dejavniki tveganja so bili: HLA-soroden darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR; haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; prejem

antitimocitnega globulina; prejem alemtuzumaba; uporaba sistemskega prednizona (ali enakovrednega zdravila) v odmerku ≥ 1 mg/kg telesne mase na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v preskušanju P040 je bila pojavnost klinično pomembne CMV-okužbe do 28. tedna po HSCT. Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV ali kot uvedba PET CMV na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer so bili kot neuspeh obravnavani preiskovanci, pri katerih se je pojavila klinično pomembna CMV-okužba ali pa so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi viremije.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 4. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -16,1 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost = 0,0005). V podskupinah, glede na značilnosti preiskovancev (starost, spol, rasa) in dejavnike tveganja za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen, je bila učinkovitost dosledno v korist letermovirja.

Preglednica 4: P040: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT s tveganjem za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (~200 dni letermovirja) (N = 144) n (%)	placebo (~100 dni letermovirja) (N = 74) n (%)
neuspehi*	4 (2,8)	14 (18,9)
klinično pomembna CMV-okužba do 28. tedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
uvedba PET na osnovi dokumentirane CMV-viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
prizadetost organov s CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
prekinitev sodelovanja v študiji s CMV-viremijo pred 28. tednom	2 (1,4)	1 (1,4)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir (~200 dni letermovirja)-placebo (~100 dni letermovirja))[‡]		
razlika (95 % IZ)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-vrednost	0,0005	

* Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.

[†] Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV (dokazan ali verjeten) ali kot uvedba PET na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca.

[‡] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (haploidentičen darovalec "da" ali "ne"). Kot meja statistične značilnosti je veljala enostranska p-vrednost $\leq 0,0249$.

Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha je bil neuspeh opredeljen kot vsi preiskovanci s klinično pomembno CMV-okužbo ali preiskovanci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi CMV-viremije v obdobju od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT.

N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Preskušanje P002: Odrasli CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-]

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-bolezni pri prejemnikih presajene ledvice so učinkovitost letermovirja ovrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju neinferiornosti 3. faze (preskušanje P002) pri odraslih prejemnikih presajene ledvice z velikim tveganjem [D+/R-]. Preiskovance so randomizirali (1:1) na prejemanje letermovirja ali valganciklovirja. Letermovir je bil uporabljen sočasno z aciklovirjem. Valganciklovir je bil uporabljen sočasno s placebom aciklovirja. Randomizacija je bila stratificirana glede na uporabo ali neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo. Zdravljenje z letermovirjem ali valganciklovirjem so uvedli med 0. in 7. dnem po presaditvi ledvice in se je nadaljevalo do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi. Preiskovance so spremljali do 52. tedna po presaditvi.

Med 589 zdravljenimi preiskovanci je 292 preiskovancev prejelo letermovir in 297 preiskovancev pa valganciklovir. Mediana starost je bila 51 let (v razponu od 18 do 82 let), 72 % preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 2 % Azijcev, 9 % črncev, 17 % pa Latinoameričanov; 60 % preiskovancev je prejelo ledvico umrlega darovalca. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili prirojena cistična bolezen ledvic (17 %), hipertenzija (16 %) in sladkorna bolezen/diabetična nefropatija (14 %).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti preskušanja P002 je bila pojavnost CMV-bolezni (pojav prizadetosti organov s CMV ali CMV-sindrom, potrjeno s strani neodvisnega odbora za presojo) do 52. tedna po presaditvi. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer kot neuspeh niso bili obravnavani preiskovanci, ki so iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili sodelovanje v študiji ali pri katerih so manjkali podatki za časovno točko.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala neinferiornost letermovirja v primerjavi z valganciklovirjem, kot je prikazano v preglednici 5.

Preglednica 5: P002: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih presajene ledvice (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 289) n (%)	valganciklovir (N = 297) n (%)
CMV-bolezen* do 52. tedna	30 (10,4)	35 (11,8)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-valganciklovir)† razlika (95 % IZ)	-1,4 (-6,5; 3,8)‡	

* Primeri CMV-bolezni potrjeni iz strani neodvisnega odbora za presojo.

† 95 % intervali zaupanja za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (uporaba/neuporaba močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo).

‡ Na podlagi 10 % meje neinferiornosti je letermovir neinferoren valganciklovirju.

Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha kot neuspeh niso bili obravnavani udeleženci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi kakršnega koli razloga.

Opomba: Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z letermovirjem, so za profilakso okužbe z virusom herpes simpleks (HSV) in virusom varicella zoster (VZV) prejeli aciklovir. Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z valganciklovirjem, so prejeli placebo aciklovirja.

N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Učinkovitost je bila primerljiva v vseh podskupinah, vključno s spolom, starostjo, raso, regijo in uporabo/neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo.

Pediatrična populacija

P030: Pediatrični prejemniki alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Za ovrednotenje profilakse z letermovirjem za preprečevanje okužbe s CMV ali CMV-bolezni pri pediatričnih prejemnikih presadka so učinkovitost letermovirja ocenili v multicentričnem, odprtem preskušanju faze 2b z eno samo skupino (P030) pri pediatričnih prejemnikih alogenske HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uvedeno po HSCT (od 0. do 28. dne po HSCT), njegova uporaba pa se je nadaljevala do 14. tedna po HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uporabljeno ali peroralno ali intravensko, odmerek letermovirja pa je bil odvisen od starosti, telesne mase in formulacije.

Od 63 zdravljenih preiskovancev je bilo 8 starih od 0 do manj kot 2 leti, 27 od 2 do manj kot 12 let in 28 od 12 do manj kot 18 let. Izhodiščno je 87 % preiskovancev prejemalo mieloablativen režim, 67 % jih je prejemalo ciklosporin, 27 % pa takrolimus. Najpogostejša primarna razloga za presaditev sta bila akutna mieloična levkemija (18 %) in aplastična anemija (10 %) v celotni populaciji ter kombinirana imunska pomanjkljivost (37,5 %) in družinska hemofagocitna limfohistiocitoza (25,0 %) pri otrocih, mlajših od 2 let.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti

Opazovani dogodki učinkovitosti so bili v P030 sekundarni in so vključevali pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV do 14. tedna po HSCT in do 24. tedna po HSCT. Klinično pomembna okužba s CMV je bila opredeljena ali kot pojav CMV-bolezni končnega organa ali uvedba PET proti CMV na podlagi dokazane viremije CMV in kliničnega stanja preiskovanca. Pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV je bila do 14. tedna po HSCT 7,1 % in do 24. tedna po HSCT 10,7 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih odraslih preiskovancih so farmakokinetiko letermovirja raziskali pri peroralni in intravenski uporabi. Izpostavljenost letermovirju se je tako pri peroralni kot intravenski uporabi povečevala več kot sorazmerno z odmerkom. Mehanizem je verjetno zasičenost/avtoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetiko letermovirja so raziskali tudi pri peroralni in intravenski uporabi pri odraslih prejemnikih HSCT (glejte preglednico 6) in pri pediatričnih prejemnikih HSCT (glejte preglednici 8 in 9) ter pri peroralni uporabi pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (glejte preglednico 7).

Zdravi odrasli preiskovanci

Pri peroralni uporabi letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan je geometrična srednja vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 71 500 ng•h/ml, geometrična srednja vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13 000 ng/ml.

Letermovir je dosegel stanje dinamičnega ravnovesja v 9 do 10 dneh, z razmerjem kopičenja 1,2 za vrednost AUC in 1 za vrednost C_{max} .

Odrasli prejemniki HSCT

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P001 3. faze (glejte preglednico 6). Razlike v izpostavljenosti med shemami zdravljenja niso klinično pomembne, učinkovitost pa je bila konsistentna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P001.

Preglednica 6: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih HSCT

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
--------------------------	---

480 mg peroralno, brez ciklosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravensko, brez ciklosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravensko, s ciklosporinom	70 300 (46 200; 106 000)
* Populacijsko <i>post-hoc</i> predvidevanje iz analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze	

Odrasli prejemniki presajene ledvice

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P002 3. faze (glejte preglednico 7). Učinkovitost je bila dosledna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P002.

Preglednica 7: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih presajene ledvice

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediane vrednosti in 90 % napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela z interindividualno variabilnostjo iz 3. faze. Opomba: Farmakokinetike letermovirja po intravenski uporabi pri prejemnikih presajene ledvice niso raziskali, vendar je predvidena vrednost AUC po intravenski uporabi podobna z modelom predvideni vrednosti AUC po intravenski uporabi pri prejemnikih HSCT (glejte preglednico 6).	

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih je bila absorpcija letermovirja hitra, mediana časa do največje plazemske koncentracije (T_{max}) je znašala 1,5 do 3,0 ure, upadanje pa je bilo dvofazno. Pri odraslih prejemnikih HSCT je ocenjena biološka uporabnost letermovirja pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 35 %. Interindividualna variabilnost biološke uporabnosti je bila ocenjena na približno 37 %. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 60 %.

Vpliv ciklosporina

Pri odraslih prejemnikih HSCT se je pri sočasni uporabi ciklosporina zaradi zaviranja OATP1B plazemska koncentracija letermovirja povečala. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri bolnikih pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 240 mg enkrat na dan skupaj s ciklosporinom znašala približno 85 %.

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2). Če se letermovir, ki se uporablja peroralno, pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja sočasno s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hrane

Pri zdravih odraslih preiskovancih peroralna uporaba letermovirja v obliki tablete v enkratnem odmerku 480 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivala na celokupno izpostavljenost (AUC), največje koncentracije (C_{max}) letermovirja pa so se povečale za približno 30 %. Letermovir v obliki tablet se lahko peroralno uporablja skupaj s hrano ali brez nje, tako kot so ga uporabljali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih odraslih preiskovancih je peroralna uporaba enkratnega odmerka 240 mg letermovirja v zrnih z mehko hrano (puding ali jabolčna kaša) povzročila približno 13 % in 20 % povečanje celokupne izpostavljenosti (AUC) in približno 25 % in 33 % povečanje največje koncentracije (C_{max}) letermovirja. Zrnca letermovirja se lahko uporabljajo z mehko hrano, tako kot so jih uporabljali v pediatričnem preskušanju (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi znaša 45,5 l.

Letermovir se v veliki meri (98,2 %) veže na človeške plazemske proteine, neodvisno od razpona koncentracije (3 do 100 mg/l), ovrednotenega *in vitro*. Pri manjših koncentracijah so opazili nekaj nasičenja. Količnik porazdelitve letermovirja med krvjo in plazmo je 0,56 in po vrednotenju *in vitro* ni odvisen od razpona koncentracije (0,1 do 10 mg/l).

V predkliničnih študijah porazdelitve se je letermovir porazdelil v organe in tkiva. Največje koncentracije so opazili v prebavilih, žolčnih izvodilih in jetrih, koncentracije v možganih pa so bile majhne.

Biotransformacija

Glavna z letermovirjem povezana komponenta v plazmi je nespremenjena učinkovina (96,6 %). V plazmi niso odkrili pomembnih presnovkov. Letermovir se deloma odstrani z glukuronidacijo preko UGT1A1/1A3.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas letermovirja pri zdravih odraslih preiskovancih po intravenski uporabi letermovirja v odmerku 480 mg znaša približno 12 ur. Glavni poti izločanja letermovirja sta izločanje v žolč in neposredna glukuronidacija. Proces vključuje jetrna vnosna prenašalca OATP1B1 in 3, ki mu sledi glukuronidacija, ki jo katalizira UGT1A1/3.

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni navidezni očistek letermovirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi 480 mg odmerka znaša 4,84 l/uro. Interindividualna variabilnost očistka je bila ocenjena na 24,6 %.

Odstranjevanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega letermovirja se je z blatom izločilo 93,3 % radioaktivnosti. Večina letermovirja se je izločila v žolč v obliki nespremenjene učinkovine, manjši del (6 % odmerka) pa v blato, v obliki presnovka acil-glukuronida. Acil-glukuronid je v blatu nestabilen. Izločanje letermovirja v urin je bilo zanemarljivo (< 2 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) za približno 81 % večja, pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) pa za 4-krat večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter niso klinično pomembne.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic se pričakuje izrazito povečanje izpostavljenosti nevezanemu letermovirju (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Klinična študija pri populaciji z okvaro ledvic

Vrednost AUC neznanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 31,0 do 56,8 ml/min/1,73 m²) za približno 115 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) pa za približno 81 % večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju zaradi zmerne ali hude okvare ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Preiskovancev s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Po presaditvi ledvice (preskušanje P002)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je bila vrednost AUC letermovirja pri odraslih preiskovancih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 60 in < 90 ml/min) približno 12 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min, pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 in < 60 ml/min) približno 27 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min oziroma pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/min) približno 35 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Telesna masa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso 80-100 kg za 18,7 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 67 kg. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (preskušanje P002) ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso nad 80 kg za 26 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 80 kg ali manj. Te razlike niso klinično pomembne.

Rasa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri Azijcih za 33,2 % večja kot pri belcih. Ta razlika ni klinično pomembna.

Spol

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike se farmakokinetika letermovirja pri odraslih ženskah ne razlikuje od farmakokinetike pri moških.

Starejši bolniki

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike starost nima vpliva na farmakokinetiko letermovirja. Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

AUC letermovirja pri pediatričnih prejemnikih HSCT je bila ocenjena z analizo populacijske farmakokinetike na podlagi farmakokinetičnih podatkov, dobljenih v študiji P030 (glejte preglednici 8 in 9). Izpostavljenosti pediatričnih prejemnikov HSCT glede na razpone telesne mase so znotraj razpona izpostavljenosti, doseženih pri referenčnih izpostavljenostih odraslih prejemnikov HSCT (glejte preglednico 6).

Preglednica 8: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po peroralni uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	peroralni odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval)*	peroralni odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg do manj kot 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg do manj kot 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

Preglednica 9: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po intravenski uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	intravenski odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval) *	intravenski odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg do manj kot 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg do manj kot 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ireverzibilno toksičnost za moda so opazili le pri podganah pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile ≥ 3 -krat večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Značilnosti tega toksičnega učinka so bile degeneracija semenskih tubulov in oligospermija ter celični debri v obmodkih ob sočasnem zmanjšanju mase mod in obmodkov. Pri podganah toksičnosti za moda pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile podobne kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, niso ugotovili. Toksičnosti za moda niso opazili niti pri miših niti pri opicah pri največjih raziskovanih odmerkih pri izpostavljenostih, ki so bile do 4-krat (miši) in 2-krat (opice) večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Pomen tega za človeka ni znan.

Kancerogenost

Šestmesečna peroralna študija kancerogenosti pri transgenih RasH2 miših (Tg.RasH2) ni pokazala za človeka pomembne tumorigenosti do največjih raziskovanih odmerkov, tj. 150 mg/kg/dan pri samcih in 300 mg/kg/dan pri samicah.

Mutagenost

Letermovir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključujoč preizkus mutagenosti na mikrobih, preizkus kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter mikrojedrno študijo pri miših *in vivo*.

Sposobnost razmnoževanja

Plodnost

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah niso ugotovili vpliva letermovirja na plodnost samic. Pri samcih podgan so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC ≥ 3 -krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, opazili zmanjšano koncentracijo semenčic, zmanjšano gibljivost semenčic in zmanjšano plodnost (glejte Splošna toksičnost).

Pri opicah, ki so prejemale letermovir, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC približno 2-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, na osnovi histopatološkega vrednotenja, meritve velikosti mod, analize hormonov v krvi (folikle stimulirajoči hormon, inhibin B in testosteron) in vrednotenja sperme (število semenčic, gibljivost in morfologija) niso ugotovili znakov toksičnosti za moda.

Razvoj

Pri podganah so toksičnost za samice (vključno s počasnejšim pridobivanjem telesne mase) opazili pri odmerku 250 mg/kg/dan (približno 11-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili manjšo telesno maso plodov z zapoznelo osifikacijo, rahlo edematozne plodove in večjo pojavnost skrajšane popkovnice ter variacij in malformacij vretenc, reber in medenice. Pri odmerku 50 mg/kg/dan (približno 2,5-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili učinkov pri samicah ali učinkov na razvoj.

Pri kuncih so toksičnost za samice (vključno z umrljivostjo in splavi) opazili pri odmerku 225 mg/kg/dan (približno 2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili večjo pojavnost malformacij in variacij vretenc in reber.

V študiji pre- in post-natalnega razvoja so breje podgane prejemale letermovir peroralno. Škodljivih vplivov na razvoj do največje raziskane izpostavljenosti (2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)

triacetin
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (1e v 480 mg tabletah) (E172)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja po 28x1 tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz poliamida/aluminija/PVC – aluminija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 240 mg (12 ml na vialo) letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 480 mg (24 ml na vialo) letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 23 mg (1 mmol) natrija na 240 mg vialo.
To zdravilo vsebuje 46 mg (2 mmol) natrija na 480 mg vialo.

To zdravilo vsebuje 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) na 240 mg vialo.
To zdravilo vsebuje 3600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) na 480 mg vialo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
bistra, brezbarvna tekočina
Vrednost pH je med 7 in 8.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 5 kg, ki so CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant).

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice, prejete od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-].

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z letermovirjem mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic ali presaditev ledvice.

Odmerjanje

Letermovir je na voljo tudi za peroralno uporabo (240 mg in 480 mg filmsko obložene tablete ter 20-mg in 120-mg zrnca v vrečici).

Letermovir v obliki tablet, zrnca v vrečici in koncentrata za raztopino za infundiranje se po presoji zdravnika lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg je pri menjavi med peroralno in intravensko obliko zdravila lahko potrebna prilagoditev odmerka. Za informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti za letermovir v obliki filmsko obloženih tablet ali v obliki zrnca v vrečici.

HSCT

Zdravljenje z letermovirjem je treba začeti po HSCT. Letermovir se lahko začne uporabljati na dan presaditve in najkasneje 28 dni po HSCT. Letermovir se lahko začne uporabljati pred vsaditvijo ali po njej. Profilaktično zdravljenje z letermovirjem se mora nadaljevati 100 dni po HSCT.

Dolgotrajna profilaksa z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni po HSCT, lahko koristi nekaterim bolnikom z velikim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV (glejte poglavje 5.1). Varnosti in učinkovitosti letermovirja za uporabo več kot 200 dni v kliničnih preskušanjih niso raziskali.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če se zdravljenje s ciklosporinom uvede po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi zdravljenja z letermovirjem prekine, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visokih vrednosti ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerki letermovirja za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 30 kg so prikazani v preglednici 1 (glejte tudi poglavje 5.2). Letermovir je treba uporabljati enkrat na dan.

Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če se intravenski letermovir uporablja sočasno s ciklosporinom, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi, kot je prikazano v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.5 in 5.2).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek letermovirja v koncentratu za raztopino za infundiranje s ciklosporinom ali brez njega pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg

telesna masa	dnevni intravenski odmerek s ciklosporinom ali brez njega
15 kg do manj kot 30 kg	120 mg
7,5 kg do manj kot 15 kg	60 mg
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg

Presaditev ledvice

Letermovir je treba začeti uporabljati na dan presaditve in najkasneje 7 dni po presaditvi ledvice ter ga je treba uporabljati 200 dni po presaditvi.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Izpuščeni odmerek

Izpuščeni odmerek mora bolnik prejeti čimprej. Če je že čas za naslednji odmerek, se izpuščeni odmerek izpusti in nadaljujete z dajanjem zdravila ob običajnem času. Odmerka se ne sme podvojiti ali aplicirati večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka letermovirja glede na starost ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagoditev odmerka letermovirja ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Kombinirana okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se prilagoditve odmerka letermovirja ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD – End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista bili dokazani.

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje hidroksipropilbetadeks (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 50 ml/min) ali pri mlajših otrocih (mlajših od 2 let starosti), ki prejemajo zdravilo PREVYMIS, bi lahko prišlo do kopičenja hidroksipropilbetadeksa. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno spremljati vrednosti kreatinina v serumu.

Pediatrična populacija

Intravensko apliciranje naj po možnosti ne traja več kot 4 tedne.

Varnost in učinkovitost letermovirja pri HSCT bolnikih s telesno maso manj kot 5 kg ali bolnikih s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Priporočila glede odmerjanja za bolnike s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg, ki bi ga lahko podprli s farmakokinetično/farmakodinamično ekstrapolacijo, ni.

Način uporabe

samo za intravensko uporabo

Letermovir koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Razredčena raztopina letermovirja se mora aplicirati skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski linijski filter iz polietersulfona (PES). Razredčene raztopine ne aplicirajte skozi noben drug filter, razen skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.

Letermovir je treba aplicirati samo v obliki intravenske infuzije.

Po redčenju je treba letermovir aplicirati v obliki intravenske infuzije preko perifernega ali centralnega venskega katetra. Celoten čas infundiranja mora znašati približno 60 minut. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijske vrečke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Ko je letermovir uporabljen v kombinaciji s ciklosporinom:

- je sočasna uporaba dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ali pitavastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje CMV DNA pri prejemnikih HSCT

V preskušanju 3. faze (P001) sta bili varnost in učinkovitost letermovirja dokazani pri HSCT bolnikih z negativnim rezultatom testa CMV DNA pred začetkom profilakse. Vrednost CMV DNA so do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, nato pa na vsaka dva tedna do 24. tedna. V primerih klinično pomembne CMV DNA-emije ali CMV-bolezni so profilakso z letermovirjem prekinili in uvedli standardno predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali zdravljenje CMV-bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letermovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodiščni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje (glejte poglavje 5.1).

Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili

Pri sočasni uporabi letermovirja in določenih zdravil lahko pride do znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja. Nekatero od interakcij lahko povzročijo:

- možne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom ali letermovirju,
- pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenega zdravila, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 2 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Letermovir je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin), saj se pri sočasni uporabi lahko poveča plazemska koncentracija substratov za CYP3A. Priporočljivo je skrbno spremljanje in/ali prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Na splošno je prva dva tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letermovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Letermovir je zmerni induktor encimov in prenašalcev. Zaradi indukcije se lahko zmanjša plazemska koncentracija nekaterih zdravil, ki se presnavljajo ali prenašajo s temi encimi/prenašalci (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazola. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana.

Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OATP1B1/3, kot so številni statini (glejte poglavje 4.5 in preglednico 2).

Aplikacija skozi sterilen 0,2- ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Pri aplikaciji razredčene raztopine zdravila PREVYMIS je treba vedno uporabiti sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter, ne glede na to ali so ti delci zdravila v viali ali razredčeni raztopini vidni ali ne (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 23 mg (ali 1 mmol) natrija na 240 mg vialo, kar ustreza 1,15 % s strani WHO priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki je 2 g za odrasle. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

To zdravilo vsebuje 46 mg (ali 2 mmol) natrija na 480 mg vialo, kar ustreza 2,30 % s strani WHO priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki je 2 g za odrasle. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 300 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) na 40-mg odmerek.

To zdravilo vsebuje 450 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) na 60-mg odmerek.

To zdravilo vsebuje 900 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) na 120-mg odmerek.

To zdravilo vsebuje 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) na 240-mg odmerek.

To zdravilo vsebuje 3600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) na 480-mg odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošne informacije o razlikah v izpostavljenosti pri različnih režimih zdravljenja z letermovirjem

- Ocenjena plazemska izpostavljenost letermovirju se razlikuje glede na režim njegove uporabe (glejte preglednico v poglavju 5.2). Klinične posledice interakcij letermovirja so zato odvisne od režima uporabe letermovirja in od tega ali se letermovir uporablja v kombinaciji s ciklosporinom ali ne.

- Pri sočasni uporabi ciklosporina in letermovirja lahko pride do izrazitejših ali dodatnih učinkov kot pri uporabi letermovirja samega (glejte preglednico 2).

Vpliv drugih zdravil na letermovir

Letermovir se *in vivo* izloča z žolčem in glukuronidacijo. Relativni pomen teh poti ni znan. Obe poti izločanja vključujeta aktivni vnos v hepatocit s pomočjo jetrnih vnosnih prenašalcev OATP1B1/3. Po vnosu se letermovir glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in 3. Kaže, da je letermovir podvržen tudi s P-gp in BCRP posredovanemu efluksu v jetrih in črevesu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov, s katerimi se presnavljajo zdravila, ali induktorji prenašalcev zdravil

Sočasna uporaba letermovirja (s ciklosporinom ali brez) z močnimi in zmernimi induktorji prenašalcev (npr. P-gp) in/ali encimov (npr. UGT) ni priporočljiva, saj lahko vodi do subterapevtske izpostavljenosti letermovirju (glejte preglednico 2).

- Primeri močnih induktorjev so: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin in fenobarbital.
- Primeri zmernih induktorjev so: tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz in etravirin.

Sočasna uporaba z rifampicinom je povzročila začetno povečanje plazemske koncentracije letermovirja (zaradi zavrtja OATP1B1/3 in/ali P-gp), ki ni klinično pomembno, čemur je sledilo klinično pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij letermovirja (zaradi indukcije P-gp/UGT) pri nadaljnji sočasni uporabi rifampicina (glejte preglednico 2).

Dodatni vplivi drugih zdravil na letermovir, v povezavi s sočasno uporabo s ciklosporinom

Zaviralci OATP1B1 ali 3

Pri sočasni uporabi letermovirja z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev OATP1B1/3, se plazemske koncentracije letermovirja lahko povečajo. Če se letermovir uporablja sočasno s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3), je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg (glejte preglednico 2 ter poglavji 4.2 in 5.2). Če je intravenski letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporabljen skupaj s ciklosporinom, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 2 in poglavji 4.2 in 5.2). Previdnost se priporoča, kadar se pri zdravljenju z letermovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporabijo še drugi zaviralci OATP1B1/3.

- Primeri zaviralcev OATP1B1 so: gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin in nekateri zaviralci proteaze (atazanavir, simeprevir).

Zaviralci P-gp/BCRP

Rezultati *in vitro* kažejo, da je letermovir substrat za P-gp/BCRP. Spremembe plazemskih koncentracij letermovirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP z itrakonazolom niso bile klinično pomembne.

Vpliv letermovirja na druga zdravila

Zdravila, ki se v glavnem izločajo s presnovo ali aktivnim transportom

Letermovir je na splošno induktor encimov in prenašalcev *in vivo*. Razen če določene encime ali prenašalce tudi zavira (glejte v nadaljevanju), lahko pričakujemo indukcijo. Letermovir lahko tako povzroči zmanjšanje plazemske izpostavljenosti in verjetno zmanjšano učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo v glavnem s presnovo ali aktivnim transportom.

Obseg indukcijskega učinka je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Popoln indukcijski učinek se lahko pričakuje po 10-14 dneh zdravljenja z letermovirjem. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije.

Letermovir je *in vitro* zaviralec CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 in OAT3 pri *in vivo* pomembnih koncentracijah. Na voljo so študije, izvedene *in vivo*, v katerih so, poleg na

CYP2C19, raziskali tudi neto učinek na CYP3A4, P-gp in OATP1B1/3. Neto učinek *in vivo* na druge navedene encime in prenašalce ni znan. Podrobne informacije so predstavljene v nadaljevanju. Ni znano, ali letermovir vpliva na izpostavljenost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B in micafunginu. Možnih interakcij med letermovirjem in temi zdravili niso raziskali. Obstaja teoretično tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi indukcije, vendar pa obseg učinka in posledično klinični pomen trenutno ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A

Letermovir je *in vivo* zmeren zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi letermovirja s peroralnim midazolamom (substrat za CYP3A) so se plazemske koncentracije midazolama povečale za 2-3-krat. Pri sočasni uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

- Primeri takšnih zdravil so: določeni imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), zaviralci HMG-CoA reduktaze in amiodaron (glejte preglednico 2). Uporaba pimozida in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obseg zaviralnega učinka CYP3A je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Zaradi časovno odvisnega zaviranja in sočasne indukcije je neto zaviralni učinek encima lahko dosežen šele po 10-14 dneh. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije. Po končanem zdravljenju zaviralni učinek izzveni po 10-14 dneh. V primeru uvedbe spremljanja, se le-to priporoča v prvih 2 tednih po začetku in koncu zdravljenja z letermovirjem (glejte poglavje 4.4), pa tudi v primeru spremembe poti uporabe letermovirja.

Zdravila, ki se prenašajo z OATP1B1/3

Letermovir je zaviralec prenašalcev OATP1B1/3. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za OATP1B1/3.

- Primeri takšnih zdravil so: zaviralci reduktaze HMG-CoA, feksofenadin, repaglinid in gliburid (glejte preglednico 2). Pri režimu uporabe letermovirja brez ciklosporina je učinek izrazitejši pri intravenski kot pri peroralni uporabi letermovirja.

Obseg zaviranja OATP1B1/3 sočasno uporabljenih zdravil bo verjetno večji, če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3). To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za OATP1B1/3 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9 in/ali CYP2C19

Pri sočasni uporabi letermovirja in vorikonazola (substrat za CYP2C19) so se plazemske koncentracije vorikonazola izrazito zmanjšale, kar kaže, da je letermovir induktor CYP2C19. Verjetno gre tudi za indukcijo CYP2C9. Letermovir lahko zmanjša izpostavljenost substratom za CYP2C9 in/ali CYP2C19, kar lahko povzroči subterapevtske vrednosti.

- Primeri takšnih zdravil so: varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin in tolbutamid (glejte preglednico 2).

Pričakuje se, da bo učinek manj izrazit pri peroralni uporabi letermovirja brez ciklosporina, kot pri intravenski uporabi letermovirja s ciklosporinom ali brez njega ali peroralni uporabi letermovirja s ciklosporinom. To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za CYP2C9 ali CYP2C19 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem. Glede časovnega poteka interakcije glejte tudi splošne informacije o indukciji, navedene zgoraj.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8

Letermovir *in vitro* zavira CYP2C8, na osnovi svojega induksijskega potenciala pa lahko tudi inducira CYP2C8. Neto učinek *in vivo* ni znan.

- Primer zdravila, ki se v glavnem izloča s pomočjo CYP2C8, je repaglinid (glejte preglednico 2). Sočasna uporaba repaglinida in letermovirja, s ciklosporinom ali brez njega, ni priporočljiva.

Zdravila, ki se v črevesju prenašajo s P-gp

Letermovir je induktor črevesnega P-gp. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se v pomembnem obsegu prenašajo s P-gp v črevesju, kot sta dabigatran in sofosbuvir.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6 ali UGT1A1 ali prenašajo z BCRP ali OATP2B1

Letermovir je na splošno induktor *in vivo*, vendar pa so *in vitro* opazili tudi, da zavira CYP2B6, UGT1A1, BCRP in OATP2B1. Neto učinek *in vivo* ni znan. Pri sočasni uporabi z letermovirjem se plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce, lahko torej povečajo ali zmanjšajo. Morda bo potrebno dodatno spremljanje. Za uporabo teh zdravil glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

- Primer zdravila, ki se presnavlja s CYP2B6, je: bupropion.
- Primeri zdravil, ki se presnavljajo z UGT1A1, so: raltegravir in dolutegravir.
- Primeri zdravil, ki se prenašajo z BCRP, so: rosuvastatin in sulfasalazin.
- Primer zdravila, ki se prenaša z OATP2B1, je: celiprolol.

Zdravila, ki se prenašajo z ledvičnim prenašalcem OAT3

Podatki *in vitro* kažejo, da je letermovir zaviralec OAT3, zato je lahko letermovir zaviralec OAT3 *in vivo*. Plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OAT3, se lahko zvišajo.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z OAT3, so: ciprofloksacin, tenofovir, imipenem in cilastin.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z letermovirjem odmerki sočasno uporabljenih zdravil prilagodijo, jih je treba po zaključku zdravljenja z letermovirjem ponovno prilagoditi. Prilagoditev odmerka bo morda potrebna tudi pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

V preglednici 2 je naveden seznam znanih ali potencialno klinično pomembnih interakcij. Opisane interakcije med zdravil temeljijo na študijah pri odraslih, izvedenih z letermovirjem, ali pa so pričakovane interakcije med zdravili, ki bi se lahko pojavile pri uporabi letermovirja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.1 in 5.2).

Preglednica 2: Interakcije in priporočila glede odmerjanja z drugimi zdravili. Upoštevati je treba, da preglednica ne vključuje vsega, temveč prikazuje le primere klinično pomembnih interakcij. Glejte tudi splošno besedilo o interakcijah med zdravili zgoraj.

Če ni navedeno drugače, so študije interakcij izvedli pri odraslih s peroralno uporabljenim letermovirjem brez ciklosporina. Upoštevati je treba, da se lahko možnost za pojav interakcij in klinične posledice razlikujejo, če se letermovir uporablja peroralno ali intravensko in če se sočasno uporablja ciklosporin. Pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti je priporočilo za sočasno uporabo treba znova preučiti.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Nafcilin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in nafcilina ni priporočljiva.
Antimikotiki		
flukonazol (400 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Medsebojnega delovanja v stanju dinamičnega ravnovesja niso raziskali. Pričakovano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
itrakonazol (200 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
posakonazol [‡] (300 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrat na dan)/ letermovir (480 mg dnevno)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Če je potrebna sočasna uporaba, je prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM) vorikonazola.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Rifabutin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifabutina ni priporočljiva.
rifampicin (600 mg enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	Večkratni odmerki rifampicina zmanjšajo plazemsko koncentracijo letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifampicina ni priporočljiva.
(600 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	
(600 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (vsota zaviranja OATP1B1/3 in/ali P-gp ter indukcije P-gp/UGT)	
(600 mg enkrat na dan p.o. (24 ur po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp/UGT)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Tioridazin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in tioridazina ni priporočljiva.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Bosentan lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in bosentana ni priporočljiva.
Protivirusna zdravila		
aciklovir [‡] (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
valaciklovir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ valaciklovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Šentjanževka lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in šentjanževke je kontraindicirana.
Zdravila za zdravljenje HIV		
efavirenz	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↑ ali ↓ efavirenz (zaviranje ali indukcija CYP2B6)	Efavirenz lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in efavirenta ni priporočljiva.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Ta protivirusna zdravila lahko zmanjšajo plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in teh protivirusnih zdravil ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zaviralci reduktaze HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (20 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Pri sočasni uporabi z letermovirjem odmerek atorvastatina ne sme biti večji od 20 mg na dan [#] . Pri sočasni uporabi letermovirja in ciklosporina se pričakuje, da se bo plazemska koncentracija atorvastatina povečala v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega, čeprav tega niso raziskali. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba atorvastatina kontraindicirana.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir lahko znatno poveča plazemske koncentracije teh statinov. Če se letermovir uporablja sam, uporaba teh statinov ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba teh statinov kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije statinov. Če se letermovir uporablja skupaj s temi statini, bo odmerek statina morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, uporaba pravastatina ni priporočljiva, odmerek fluvastatina pa bo morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin (50 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zaviranje CYP3A)	Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan pri odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1) in pediatričnih bolnikih s <u>telesno</u>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
ciklosporin (200 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	<p>↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C_{max} 1,48 (1,33; 1,65)</p> <p>(zaviranje OATP1B1/3)</p>	<p>maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2). Če se intravenski letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja skupaj s ciklosporinom, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).</p> <p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije ciklosporina v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem, ter odmerek ciklosporina ustrezno prilagoditi #.</p>
mofetilmikofenolat (1 g enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↔ mikofenolna kislina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C_{max} 0,96 (0,82; 1,12)</p> <p>↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C_{max} 1,11 (0,92; 1,34)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sirolimus [‡] (2 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p> <p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir</p>	<p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije sirolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek sirolimusa ustrezno prilagoditi #.</p> <p>Pri uvedbi ali ukinitvi uporabe ciklosporina skupaj z letermovirjem je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracij sirolimusa.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za posebna priporočila glede odmerjanja pri uporabi sirolimusa skupaj s ciklosporinom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za sirolimus.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se koncentracije sirolimusa lahko povečajo v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega.</p>
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p>	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (80 mg dvakrat na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi #.
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkratni odmerek/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ 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)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Drugi peroralni steroidni kontraceptivi s sistemskim delovanjem	Tveganje za ↓ steroidnih kontraceptivov	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije drugih peroralnih steroidnih kontraceptivov in tako vpliva na njihovo učinkovitost. Za zagotovitev ustreznega kontraceptivnega učinka s peroralnim kontraceptivom je treba izbrati zdravila, ki vsebujejo EE in LNG.
Antidiabetiki		
repaglinid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ ali ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, zaviranje CYP2C8 in OATP1B)	Letermovir lahko poveča ali zmanjša plazemske koncentracije repaglinida. (Neto učinek ni znan). Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se pričakuje, da se bodo plazemske koncentracije repaglinida povečale zaradi dodatnega zaviranja OATP1B s ciklosporinom. Sočasna uporaba ni priporočljiva [#] .
gliburid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ gliburid (zaviranje OATP1B1/3, zaviranje CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije gliburida. Prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja, se priporoča pogosto spremljanje koncentracije glukoze. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za specifična priporočila za odmerjanje gliburida glejte tudi ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antiepileptiki (glejte tudi splošno besedilo)		
karbamazepin, fenobarbital	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Karbamazepin ali fenobarbital lahko zmanjšata plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in karbamazepina ali fenobarbitala ni priporočljiva.
fenitoin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije fenitoina. Sočasna uporaba letermovirja in fenitoina ni priporočljiva.
Peroralni antikoagulantni		
varfarin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije varfarina. Če se varfarin uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) [#] . Spremljanje je priporočljivo prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ dabigatran (indukcija črevesnega P-gp)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije dabigatrana in zmanjša učinkovitost dabigatrana. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba dabigatrana kontraindicirana.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (240 mg peroralno enkrat na dan)</p> <p>midazolam (2 mg, enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (240 mg enkrat na dan p.o.)</p>	<p>↑ midazolam intravensko: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi letermovirja z midazolamom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama[#]. Povečanje plazemskih koncentracij midazolama je lahko večje, če se peroralni midazolam uporablja z letermovirjem v kliničnem odmerku in ne v preučevanem odmerku.</p>
Opioidni agonisti		
<p>Primeri: alfentanil, fentanil</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ opioidi, ki se presnavljajo s CYP3A (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov teh zdravil. Odmerek opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, bo morda treba prilagoditi[#] (glejte poglavje 4.4). Spremljanje je priporočljivo tudi v primeru spremembe poti uporabe. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se plazemske koncentracije opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko povečajo v večjem obsegu. Pri uporabi letermovirja v kombinaciji s ciklosporinom in alfentanilom ali fentanilom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).</p>
Antiaritmiki		
<p>amiodaron</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ amiodaron (predvsem zaviranje CYP3A in zaviranje ali indukcija CYP2C8)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije amiodarona.</p> <p>Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov amiodarona. Če se amiodaron uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati koncentracije amiodarona[#].</p>
<p>kinidin</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ kinidin (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije kinidina.</p> <p>Med uporabo letermovirja s kinidinom je potrebno skrbno klinično spremljanje. Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila[#].</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zdravila za bolezni srca in ožilja		
digoksin [‡] (0,5 mg enkratni odmerki)/letermovir (240 mg dvakrat na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
pantoprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ pantoprazol (verjetno zaradi indukcije CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
Zdravila za spodbujanje budnosti		
modafinil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Modafinil lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in modafinila ni priporočljiva.
<p>* Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij. [†] ↓ = zmanjšanje, ↑ = povečanje ↔ = brez klinično pomembne spremembe [‡] Enosmerna študija medsebojnega delovanja, ki je vrednotila vpliv letermovirja na sočasno uporabljeno zdravilo. [§] Ti podatki so za učinek rifampicina na letermovir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina. [#] Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.</p>		

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi letermovirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba letermovirja ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se letermovir izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje letermovirja v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z letermovirjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah ni bilo vplivov na plodnost samic. Pri samcih podgan so opazili ireverzibilno toksičnost za moda in motnje plodnosti, ne pa tudi pri samcih miši ali samcih opic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Letermovir ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z letermovirjem so pri posameznih bolnikih poročali o utrujenosti in vrtoglavici, kar lahko vpliva na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti letermovirja temelji na treh kliničnih preskušanjih 3. faze.

HSCT

V preskušanju P001 je 565 odraslih prejemnikov HSCT 14 tednov po presaditvi prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi (glejte poglavje 5.1). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preiskovancev v skupini, ki je prejela letermovir, s pogostnostjo, ki je bila večja od pogostnosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabo letermovirja prekiniti, so bili: navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %).

V preskušanju P040 je 218 odraslih prejemnikov HSCT od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 48. tedna po HSCT (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se skladali z varnostnim profilom letermovirja, opredeljenim v študiji P001.

Presaditev ledvice

V preskušanju P002 je 292 odraslih prejemnikov presajene ledvice prejelo letermovir do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri odraslih bolnikih, ki so letermovir prejeli v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki letermovirja

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	zmanjšanje apetita
<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	disgevizija, glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	vertoglavica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea, diareja, bruhanje
Občasni	bolečina v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	utrujenost, periferni edem

Pediatrična populacija

Ocena varnosti letermovirja pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18. leta starosti temelji na kliničnem preskušanju faze 2b (P030). V P030 je 63 prejemnikov HSCT prejelo letermovir do 14. tedna po HSCT. Starostna porazdelitev je bila naslednja: 28 mladostnikov, 14 otrok v starosti od 7 do manj kot 12 let, 13 v starosti od 2 do manj kot 7 let in 8 mlajših od 2 leti (5 od teh mlajših od 1 leta). Neželeni učinki so se skladali z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih študijah letermovirja pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem letermovirja pri človeku ni. Med kliničnimi preskušnji 1. faze je 86 zdravih odraslih preiskovancev do 14 dni prejelo letermovir v odmerkih od 720 mg/dan do 1440 mg/dan. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri uporabi kliničnega odmerka 480 mg/dan. Specifični antidot za preveliko odmerjanje letermovirja ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila letermovir iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX18

Mehanizem delovanja

Letermovir zavira kompleks DNA terminaze CMV, ki je potreben za cepitev in pakiranje DNA novih virusov. Letermovir vpliva na tvorbo enot genomov pravilne dolžine in moti zorenje virionov.

Protivirusno delovanje

Mediana vrednosti EC_{50} letermovirja proti zbirki kliničnih izolatov CMV v modelu okužbe na celični kulturi je znašala 2,1 nM (razpon = 0,7 nM do 6,1 nM; n = 74).

Virusna odpornost

V celični kulturi

Podenote DNA terminaze CMV kodirajo geni CMV UL51, UL56 in UL89. V celični kulturi so bili potrjeni mutanti CMV z zmanjšano občutljivostjo za letermovir. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo substitucijo na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) in pUL89 (N320H, D344E), so bile od 1,6- do < 10-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; te substitucije po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo pUL51 substitucijo A95V ali pUL56 substitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S in R369T, so bile od 10- do 9300-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; nekatere od teh substitucij so bile opažene pri bolnikih z neuspešno profilakso v kliničnih preskušanjih (glejte spodaj).

V kliničnih preskušanjih

V preskušanju faze 2b, v katerem so pri 131 odraslih prejemnikih HSCT do 84 dni vrednotili uporabo letermovirja v odmerkih 60, 120 ali 240 mg/dan ali placebo, so opravili sekvenčno analizo DNA izbranega predela UL56 (aminokislina od 231 do 369) v vzorcih 12 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Ena oseba (ki je prejela odmerek 60 mg/dan) je imela proti letermovirju odporno genotipsko varianto (GV) (V236M).

V preskušanju 3. faze (P001) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL56 in UL89 v vzorcih 40 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, iz celotne populacije za analizo (FAS population), pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Pri dveh preiskovancih so zaznali proti letermovirju odporne GV, v obeh primerih s substitucijo na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo V236M, drugi pa substitucijo E237G. Dodatno je en preiskovanec, ki je imel v izhodišču določljivo raven CMV DNA (in zato ni bil v populaciji za analizo), imel pUL56 substituciji C325W in R369T, zaznani po prekinitvi jemanja letermovirja.

V preskušanju 3. faze (P040) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 32 odraslih preiskovancev (ne glede na terapevtsko skupino), pri katerih profilaksa ni bila uspešna ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju 3. faze (P002) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 52 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih se je pojavila CMV-bolezen ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju faze 2b (P030) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 10 pediatričnih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem; vzorci so bili odvzeti na obisku za oceno okužbe s CMV. Skupno so pri 2 preiskovancih ugotovili 2 substituciji, povezani z odpornostjo proti letermovirju, obe na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo R369S, drugi pa substitucijo C325W.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost z zdravili z drugačnim mehanizmom delovanja ni verjetna. Letermovir je polno aktiven proti virusnim populacijam s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti zaviralcem DNA polimeraze CMV (ganciklovir, cidofovir in foskarnet). Nabor sevov rekombinantne CMV s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti letermovirju, je bil popolnoma občutljiv za cidofovir, foskarnet in ganciklovir, z izjemo rekombinantnega seva s pUL56 substitucijo E237G, ki povzroča 2,1-kratno zmanjšanje občutljivosti za ganciklovir v primerjavi z divjim tipom.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv letermovirja v intravenskih odmerkih do 960 mg na interval QTc so vrednotili v randomiziranem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg peroralno) nadzorovanem 4-obdobjem navzkrižnem preskušanju QT z enkratnim odmerkom pri 38 zdravih odraslih preiskovancih. Letermovir po intravenskem odmerku 960 mg ni povzročil podaljšanja QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu, pri čemer pa so bile koncentracije v plazmi približno 2-krat večje kot pri uporabi odmerka 480 mg intravensko.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Preskušanje P001: Profilaksa do 14. tedna (~100 dni) po HSCT

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-okužbe ali CMV-bolezni so učinkovitost letermovirja vrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P001) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Preiskovance so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan, ki so ga pri uporabi skupaj s ciklosporinom prilagodili na 240 mg, ali placebo. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto raziskovanja in tveganje (visoko v primerjavi z nizkim) za reaktivacijo CMV v času vključitve v študijo. Zdravljenje z letermovirjem so uvedli po HSCT (0.-28. dan po HSCT) in se je nadaljevalo do 14. tedna po HSCT. Letermovir so uporabljali peroralno ali intravensko, odmerki letermovirja pa je bil enak ne glede na pot uporabe. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 24. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo do 48. tedna po HSCT.

Vrednost CMV DNA so pri preiskovancih do 14. tedna po HSCT spremljali enkrat na teden, do 24. tedna po HSCT pa nato na vsaka dva tedna. Če je bila CMV DNA-emija ocenjena kot klinično pomembna, so uvedli standardno predbolezensko zdravljenje CMV. Preiskovance so nato spremljali še naprej do 48. tedna po HSCT.

Med 565 zdravljenimi preiskovanci je 373 preiskovancev prejelo letermovir (vključno z 99 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek), 192 preiskovancev pa placebo (vključno z 48 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek). Mediana časa do začetka uporabe letermovirja je bila 9 dni po presaditvi. V izhodišču je bila vsaditev opravljena pri 37 %

preiskovancev. Mediana starosti je bila 54 let (v razponu od 18 do 78 let), 56 preiskovancev (15,0 %) je bilo starih 65 let ali starejših, 58 % preiskovancev je bilo moških, 82 % belcev, 10 % Azijcev, 2 % črncev ali Afričanov, 7 % pa Latinoameričanov. V izhodišču je 50 % preiskovancev prejelo mieloablativni režim, 52 % preiskovancev je prejelo ciklosporin, 42 % pa takrolimus. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (38 %), mieloblastični sindrom (15 %) in limfom (13 %). V izhodišču je bilo 12 % preiskovancev pozitivnih na CMV DNA.

V izhodišču je 31 % preiskovancev imelo visoko tveganje za reaktivacijo, kar je bilo opredeljeno z enim ali več od naslednjih meril: HLA-soroden (humani levkocitni antigen) darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR, haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; bolezen presadka proti gostitelju (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) stopnje 2 ali večje, ki je zahtevala uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti klinično pomembne okužbe s CMV je bil v P001 opredeljen s pojavnostjo CMV DNA-emije, ki je zahtevala predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali pojav prizadetosti organov s CMV (CMV end-organ disease). Uporabljen je bil pristop “nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure), tako da so izide preiskovancev, ki so bili iz študije izključeni pred 24. tednom po HSCT ali pa podatek o izidu v 24. tednu po HSCT ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

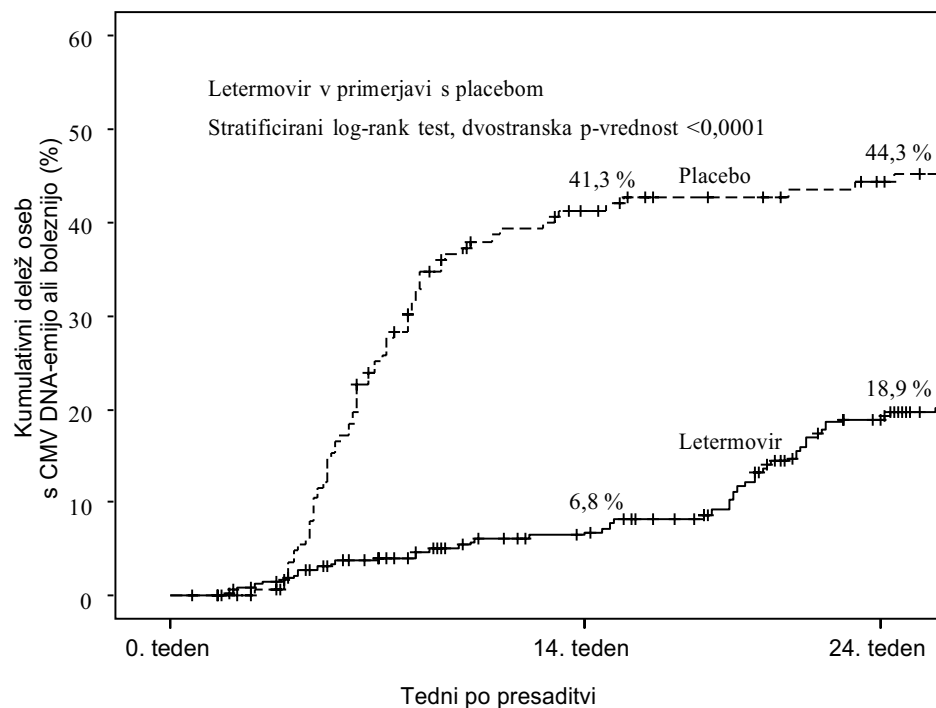
Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 4. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -23,5 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost < 0,0001).

Preglednica 4: P001: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT (pristop NC = F, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
primarni opazovani dogodek učinkovitosti (delež preiskovancev z neuspešno profilakso do 24. tedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
razlogi za neuspeh [†]		
klinično pomembna CMV-okuzba	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emija, ki je zahtevala PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
prizadetost organov s CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
izključitev iz študije	56 (17,2)	27 (15,9)
manjkajoč podatek o izidu	9 (2,8)	5 (2,9)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-placebo) [§]	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrednost	< 0,0001	
<p>[†] Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.</p> <p>[§] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (visoko ali nizko tveganje). Kot meja statistične značilnosti je veljala 1-stranska p-vrednost $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = polni nabor za analizo (Full Analysis Set). FAS vključuje randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila, izključuje pa preiskovance, ki so imeli v izhodišču določljivo raven CMV DNA. Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop "nedokončanje = neuspeh" (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F je bil neuspeh opredeljen kot izid pri vseh preiskovancih s klinično pomembno CMV-okuzbo, preiskovancih, ki so bili predčasno izključeni iz študije, ali preiskovancih brez podatka o izidu pri obisku v 24. tednu po HSCT.</p> <p>N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.</p> <p>n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.</p> <p>Opomba: Delež preiskovancev z določljivo vrednostjo DNA virusa CMV na 1. dan, ki so razvili klinično pomembno CMV-okuzbo, je 24. teden po HSCT v skupini z letermovirjem znašal 64,6 % (31/48), v skupini s placebo pa 90,9 % (20/22). Ocenjena razlika (95 % IZ za razliko) je znašala -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), z nominalno enostransko p-vrednostjo < 0,0048.</p>		

Dejavniki, ki so bili povezani s CMV DNA-emijo po 14. tednu po HSCT, so pri preiskovancih, ki so se zdravili z letermovirjem, vključevali visoko tveganje za reaktivacijo CMV v izhodišču, bolezen presadka proti gostitelju (GVHD), uporabo kortikosteroidov in negativni CMV-serostatus darovalca.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do začetka predbolezenskega zdravljenja (PET) CMV ali pojava prizadetosti organov s CMV do 24. tedna po presaditvi pri prejemnikih HSCT (populacija FAS)

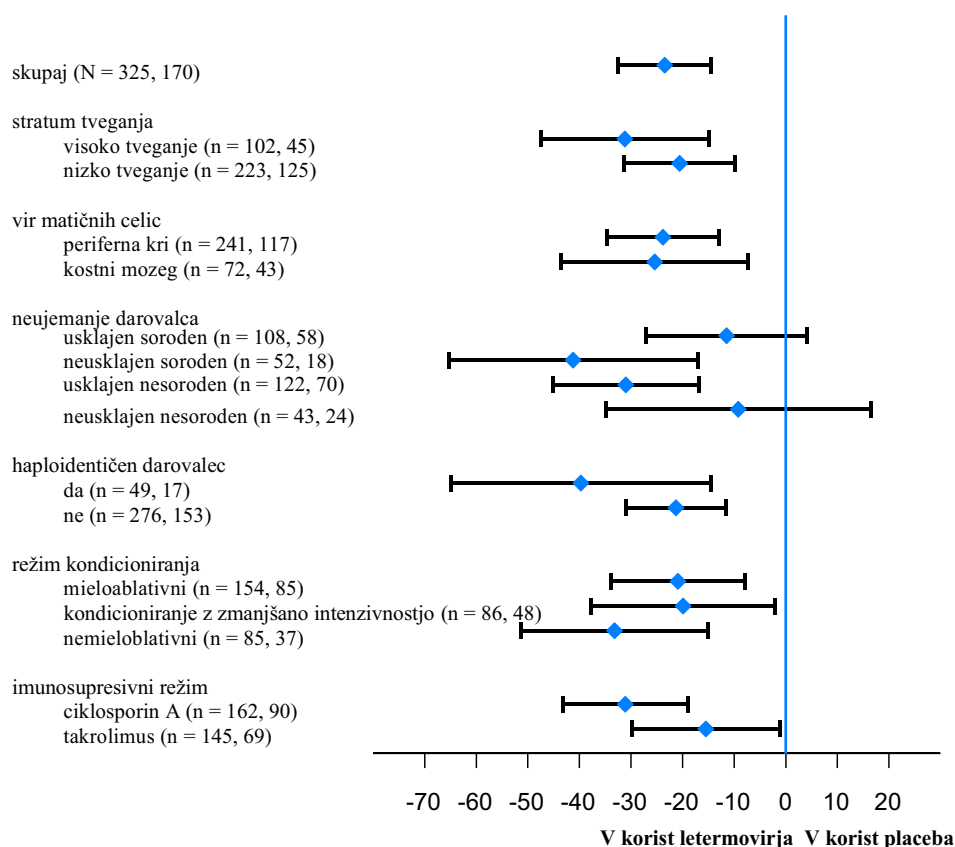


Število ogroženih oseb		
— Letermovir	325	212
- - - Placebo	170	70

Med skupino z letermovirjem in skupino s placebom v pojavnosti ali času vsaditve ni bilo razlik.

V podskupinah, vključno z nizkim in visokim tveganjem za reaktivacijo CMV, režimom kondicioniranja in režimom sočasnega imunosupresivnega zdravljenja, je bila učinkovitost konsistentno v korist letermovirja (glejte sliko 2).

Slika 2: P001: Drevesni diagram deleža preiskovancev z uvedenim predbolezenskim zdravljenjem (PET) CMV ali s prizadetostjo organov s CMV v 24. tednu po HSCT po izbranih podskupinah (pristop NC = F, populacija FAS)



Razlika med letermovirjem in placebom (%) in 95 % IZ

“Nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F so bolnike, ki so bili izključeni iz študije pred 24. tednom po presaditvi, ali pa podatki o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

Preskušanje P040: Profilaksa od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT

Učinkovitost podaljšanja profilakse z letermovirjem od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT pri bolnikih s tveganjem za pozno CMV-okuzbo in CMV-bolezen so ocenili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P040) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Primerne preiskovance, ki so dokončali profilakso z letermovirjem do ~100 dni po HSCT, so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja ali placebo od 14. do 28. tedna po HSCT. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 28. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo brez zdravljenja do 48. tedna po HSCT.

kovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 28. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo brez zdravljenja do 48. tedna po HSCT.

Med 218 zdravljenimi preiskovanci je 144 preiskovancev prejelo letermovir, 74 preiskovancev pa placebo. Mediana starost je bila 55 let (v razponu od 20 do 74 let), 62 % je bilo moških, 79 % belcev, 11 % Azijcev, 2 % črncev, 10 % pa Latinoameričanov. Najpogostejši razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (42 %), akutna limfocitna levkemija (15 %) in mielodisplastični sindrom (11 %).

Ob vstopu v študijo so imeli vsi preiskovanci dejavnike tveganja za pozno CMV-okuzbo in CMV-bolezen, 64 % preiskovancev pa je imelo dva ali več dejavnikov tveganja. Med dejavniki tveganja so bili: HLA-soroden darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR; haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba

popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; prejem antitimocitnega globulina; prejem alemtuzumaba; uporaba sistemskega prednizona (ali enakovrednega zdravila) v odmerku ≥ 1 mg/kg telesne mase na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v preskušanjju P040 je bila pojavnost klinično pomembne CMV-okužbe do 28. tedna po HSCT. Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV ali kot uvedba PET CMV na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer so bili kot neuspeh obravnavani preiskovanci, pri katerih se je pojavila klinično pomembna CMV-okužba ali pa so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi viremije.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 5. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -16,1 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost = 0,0005). V podskupinah, glede na značilnosti preiskovancev (starost, spol, rasa) in dejavnike tveganja za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen, je bila učinkovitost dosledno v korist letermovirja.

Preglednica 5: P040: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT s tveganjem za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (~200 dni letermovirja) (N = 144) n (%)	placebo (~100 dni letermovirja) (N = 74) n (%)
neuspehi*	4 (2,8)	14 (18,9)
klinično pomembna CMV-okužba do 28. tedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
uvedba PET na osnovi dokumentirane CMV-viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
prizadetost organov s CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
prekinitev sodelovanja v študiji s CMV-viremijo pred 28. tednom	2 (1,4)	1 (1,4)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir (~200 dni letermovirja)-placebo (~100 dni letermovirja))[‡]		
razlika (95 % IZ)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-vrednost	0,0005	
* Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.		
[†] Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV (dokazan ali verjeten) ali kot uvedba PET na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca.		
[‡] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (haploidentičen darovalec "da" ali "ne"). Kot meja statistične značilnosti je veljala enostranska p-vrednost $\leq 0,0249$.		
Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha je bil neuspeh opredeljen kot vsi preiskovanci s klinično pomembno CMV-okužbo ali preiskovanci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi CMV-viremije v obdobju od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT.		
N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.		

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Preskušanje P002: Odrasli CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-]

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-bolezni pri prejemnikih presajene ledvice so učinkovitost letermovirja ovrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju neinferiornosti 3. faze (preskušanje P002) pri odraslih prejemnikih presajene ledvice z velikim tveganjem [D+/R-]. Preiskovance so randomizirali (1:1) na prejemanje letermovirja ali valganciklovirja. Letermovir je bil uporabljen sočasno z aciklovirjem. Valganciklovir je bil uporabljen sočasno s placebom aciklovirja. Randomizacija je bila stratificirana glede na uporabo ali neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo. Zdravljenje z letermovirjem ali valganciklovirjem so uvedli med 0. in 7. dnem po presaditvi ledvice in se je nadaljevalo do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi. Preiskovance so spremljali do 52. tedna po presaditvi.

Med 589 zdravljenimi preiskovanci je 292 preiskovancev prejelo letermovir in 297 preiskovancev pa valganciklovir. Mediana starost je bila 51 let (v razponu od 18 do 82 let), 72 % preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 2 % Azijcev, 9 % črncev, 17 % pa Latinoameričanov; 60 % preiskovancev je prejelo ledvico umrlega darovalca. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili prirojena cistična bolezen ledvic (17 %), hipertenzija (16 %) in sladkorna bolezen/diabetična nefropatija (14 %).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti preskušanja P002 je bila pojavnost CMV-bolezni (pojav prizadetosti organov s CMV ali CMV-sindrom, potrjeno s strani neodvisnega odbora za presojo) do 52. tedna po presaditvi. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer kot neuspeh niso bili obravnavani preiskovanci, ki so iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili sodelovanje v študiji ali pri katerih so manjkali podatki za časovno točko.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala neinferiornost letermovirja v primerjavi z valganciklovirjem, kot je prikazano v preglednici 6.

Preglednica 6: P002: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih presajene ledvice (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 289) n (%)	valganciklovir (N = 297) n (%)
CMV-bolezen* do 52. tedna	30 (10,4)	35 (11,8)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-valganciklovir)† razlika (95 % IZ)	-1,4 (-6,5; 3,8)‡	

* Primeri CMV-bolezni potrjeni iz strani neodvisnega odbora za presojo.

† 95 % intervali zaupanja za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (uporaba/neuporaba močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo).

‡ Na podlagi 10 % meje neinferiornosti je letermovir neinferioren valganciklovirju.

Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha kot neuspeh niso bili obravnavani udeleženci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi kakršnega koli razloga.

Opomba: Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z letermovirjem, so za profilakso okužbe z virusom herpes simpleks (HSV) in virusom varicella zoster (VZV) prejeli aciklovir. Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z valganciklovirjem, so prejeli placebo aciklovirja.

N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Učinkovitost je bila primerljiva v vseh podskupinah, vključno s spolom, starostjo, raso, regijo in uporabo/neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo.

Pediatrična populacija

P030: Pediatrični prejemniki alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Za ovrednotenje profilakse z letermovirjem za preprečevanje okužbe s CMV ali CMV-bolezni pri pediatričnih prejemnikih presadka so učinkovitost letermovirja ocenili v multicentričnem, odprtem preskušanju faze 2b z eno samo skupino (P030) pri pediatričnih prejemnikih alogenske HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uvedeno po HSCT (od 0. do 28. dne po HSCT), njegova uporaba pa se je nadaljevala do 14. tedna po HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uporabljeno ali peroralno ali intravensko, odmerki letermovirja pa je bil odvisen od starosti, telesne mase in formulacije.

Od 63 zdravljenih preiskovancev je bilo 8 starih od 0 do manj kot 2 leti, 27 od 2 do manj kot 12 let in 28 od 12 do manj kot 18 let. Izhodiščno je 87 % preiskovancev prejemalo mieloablativen režim, 67 % jih je prejemalo ciklosporin, 27 % pa takrolimus. Najpogostejša primarna razloga za presaditev sta bila akutna mieloična levkemija (18 %) in aplastična anemija (10 %) v celotni populaciji ter kombinirana imunska pomanjkljivost (37,5 %) in družinska hemofagocitna limfohistiocitoza (25,0 %) pri otrocih, mlajših od 2 let.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti

Opazovani dogodki učinkovitosti so bili v P030 sekundarni in so vključevali pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV do 14. tedna po HSCT in do 24. tedna po HSCT. Klinično pomembna okužba s CMV je bila opredeljena ali kot pojav CMV-bolezni končnega organa ali uvedba PET proti CMV na podlagi dokazane viremije CMV in kliničnega stanja preiskovanca. Pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV je bila do 14. tedna po HSCT 7,1 % in do 24. tedna po HSCT 10,7 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih odraslih preiskovancih so farmakokinetiko letermovirja raziskali pri peroralni in intravenski uporabi. Izpostavljenost letermovirju se je tako pri peroralni kot intravenski uporabi povečevala več kot sorazmerno z odmerkom. Mehanizem je verjetno zasičenost/avtoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetiko letermovirja so raziskali tudi pri peroralni in intravenski uporabi pri odraslih prejemnikih HSCT (glejte preglednico 7) in pri pediatričnih prejemnikih HSCT (glejte preglednico 9 in preglednico 10) in pri peroralni uporabi pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (glejte preglednico 8).

Zdravi odrasli preiskovanci

Pri peroralni uporabi letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan je geometrična srednja vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 71 500 ng•h/ml, geometrična srednja vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13 000 ng/ml.

Letermovir je dosegel stanje dinamičnega ravnovesja v 9 do 10 dneh, z razmerjem kopičenja 1,2 za vrednost AUC in 1 za vrednost C_{max} .

Odrasli prejemniki HSCT

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P001 3. faze (glejte preglednico 7). Razlike v izpostavljenosti med shemami zdravljenja niso klinično pomembne, učinkovitost pa je bila konsistentna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P001.

Preglednica 7: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih HSCT

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
--------------------------	---

480 mg peroralno, brez ciklosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravensko, brez ciklosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravensko, s ciklosporinom	70 300 (46 200; 106 000)
* Populacijsko <i>post-hoc</i> predvidevanje iz analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze	

Odrasli prejemniki presajene ledvice

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P002 3. faze (glejte preglednico 8). Učinkovitost je bila dosledna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P002.

Preglednica 8: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih presajene ledvice

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediane vrednosti in 90 % napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela z interindividualno variabilnostjo iz 3. faze. Opomba: Farmakokinetike letermovirja po intravenski uporabi pri prejemnikih presajene ledvice niso raziskali, vendar je predvidena vrednost AUC po intravenski uporabi podobna z modelom predvideni vrednosti AUC po intravenski uporabi pri prejemnikih HSCT (glejte preglednico 7).	

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih je bila absorpcija letermovirja hitra, mediana časa do največje plazemske koncentracije (T_{max}) je znašala 1,5 do 3,0 ure, upadanje pa je bilo dvofazno. Pri odraslih prejemnikih HSCT je ocenjena biološka uporabnost letermovirja pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 35 %. Interindividualna variabilnost biološke uporabnosti je bila ocenjena na približno 37 %. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 60 %.

Vpliv ciklosporina

Pri odraslih prejemnikih HSCT se je pri sočasni uporabi ciklosporina zaradi zaviranja OATP1B plazemska koncentracija letermovirja povečala. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri bolnikih pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 240 mg enkrat na dan skupaj s ciklosporinom znašala približno 85 %.

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan za odrasle in pediatrične bolnike s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2). Če se pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg intravenski letermovir uporablja sočasno s ciklosporinom, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hrane

Pri zdravih odraslih preiskovancih peroralna uporaba letermovir tablete v enkratnem odmerku 480 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivala na celokupno izpostavljenost (AUC), največje koncentracije (C_{max}) letermovirja pa so se povečale za približno 30 %. Letermovir tablete se lahko peroralno uporablja skupaj s hrano ali brez nje, tako kot so ga uporabljali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih odraslih preiskovancih je peroralna uporaba enkratnega odmerka 240 mg letermovirja v zrnih z mehko hrano (puding ali jabolčna kaša) povzročila približno 13 % in 20 % povečanje celokupne izpostavljenosti (AUC) in približno 25 % in 33 % povečanje največje koncentracije (C_{max}) letermovirja. Zrnca letermovirja se lahko uporabljajo z mehko hrano, tako kot so jih uporabljali v pediatričnem preskušanju (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi znaša 45,5 l.

Letermovir se v veliki meri (98,2 %) veže na človeške plazemske proteine, neodvisno od razpona koncentracije (3 do 100 mg/l), ovrednotenega *in vitro*. Pri manjših koncentracijah so opazili nekaj nasičenja. Količnik porazdelitve letermovirja med krvjo in plazmo je 0,56 in po vrednotenju *in vitro* ni odvisen od razpona koncentracije (0,1 do 10 mg/l).

V predkliničnih študijah porazdelitve se je letermovir porazdelil v organe in tkiva. Največje koncentracije so opazili v prebavilih, žolčnih izvodilih in jetrih, koncentracije v možganih pa so bile majhne.

Biotransformacija

Glavna z letermovirjem povezana komponenta v plazmi je nespremenjena učinkovina (96,6 %). V plazmi niso odkrili pomembnih presnovkov. Letermovir se deloma odstrani z glukuronidacijo preko UGT1A1/1A3.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas letermovirja pri zdravih odraslih preiskovancih po intravenski uporabi letermovirja v odmerku 480 mg znaša približno 12 ur. Glavni poti izločanja letermovirja sta izločanje v žolč in neposredna glukuronidacija. Proces vključuje jetrna vnosna prenašalca OATP1B1 in 3, ki mu sledi glukuronidacija, ki jo katalizira UGT1A1/3.

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni navidezni očistek letermovirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi 480 mg odmerka znaša 4,84 l/uro. Interindividualna variabilnost očistka je bila ocenjena na 24,6 %.

Odstranjevanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega letermovirja se je z blatom izločilo 93,3 % radioaktivnosti. Večina letermovirja se je izločila v žolč v obliki nespremenjene učinkovine, manjši del (6 % odmerka) pa v blato, v obliki presnovka acil-glukuronida. Acil-glukuronid je v blatu nestabilen. Izločanje letermovirja v urin je bilo zanemarljivo (< 2 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) za približno 81 % večja, pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) pa za 4-krat večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter niso klinično pomembne.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic se pričakuje izrazito povečanje izpostavljenosti nevezanemu letermovirju (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Klinična študija pri populaciji z okvaro ledvic

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) za približno 115 % večja, pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) pa za približno 81 % večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju zaradi zmerne ali hude okvare ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Preiskovancev s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Po presaditvi ledvice (preskušanje P002)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je bila vrednost AUC letermovirja pri odraslih preiskovancih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 60 in < 90 ml/min) približno 12 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min, pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 in < 60 ml/min) približno 27 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min oziroma pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/min) približno 35 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Telesna masa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri odraslih preiskovancih s telesno maso 80-100 kg za 18,7 % manjša kot pri odraslih preiskovancih s telesno maso 67 kg. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (preskušanje P002) ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso nad 80 kg za 26 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 80 kg ali manj. Te razlike niso klinično pomembne.

Rasa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri Azijcih za 33,2 % večja kot pri belcih. Ta razlika ni klinično pomembna.

Spol

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike se farmakokinetika letermovirja pri odraslih ženskah ne razlikuje od farmakokinetike pri moških.

Starejši bolniki

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike starost nima vpliva na farmakokinetiko letermovirja. Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

AUC letermovirja pri pediatričnih prejemnikih HSCT je bila ocenjena z analizo populacijske farmakokinetike na podlagi farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih iz študije P030 (glejte preglednici 9 in 10). Izpostavljenosti pediatričnih prejemnikov HSCT glede na razpone telesne mase so znotraj razpona izpostavljenosti, doseženih pri referenčnih izpostavljenostih odraslih prejemnikov HSCT (glejte preglednico 7).

Preglednica 9: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po peroralni uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	peroralni odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval)*	peroralni odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg do manj kot 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg do manj kot 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

Preglednica 10: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po intravenski uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	intravenski odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval)*	intravenski odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg do manj kot 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg do manj kot 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ireverzibilno toksičnost za moda so opazili le pri podganah pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile ≥ 3 -krat večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Značilnosti tega toksičnega učinka so bile degeneracija semenskih tubulov in oligospermija ter celični debris v obmodkih ob sočasnem zmanjšanju mase mod in obmodkov. Pri podganah toksičnosti za moda pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile podobne kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, niso ugotovili. Toksičnosti za moda niso opazili niti pri miših niti pri opicah pri največjih raziskovanih odmerkih pri izpostavljenostih, ki so bile do 4-krat (miši) in 2-krat (opice) večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Pomen tega za človeka ni znan.

Znano je, da lahko hidroksipropilbetadeks pri podganah povzroči vakuolizacijo ledvic, če se ga uporablja intravensko v odmerkih, večjih od 50 mg/kg/dan. Vakuolizacijo so opazili v ledvicah podgan, ki so intravensko prejemale letermovir v farmacevtski obliki, ki je vsebovala 1500 mg/kg/dan ciklodekstrinske pomožne snovi hidroksipropilbetadeksa.

Parenteralna uporaba hidroksipropilbetadeksa v odmerku ≥ 2000 mg/kg je bila pri več živalskih vrstah povezana z izgubo sluha zaradi okvare notranjega ušesa. Za primerjavo: največji odmerek hidroksipropilbetadeksa (120 mg/kg) v intravenskem zdravilu PREVYMIS ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD) (120 mg/kg) ni bil v nobeni študiji na živalih povezan z izgubo sluha. Za učinkovino letermovir ni znano, da bi bila povezana z ototoksičnostjo.

Kancerogenost

Šestmesečna peroralna študija kancerogenosti pri transgenih RasH2 miših (Tg.RasH2) ni pokazala za človeka pomembne tumorigenosti do največjih raziskovanih odmerkov, tj. 150 mg/kg/dan pri samcih in 300 mg/kg/dan pri samicah.

Mutagenost

Letermovir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključujoč preizkus mutagenosti na mikrobih, preizkus kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter mikrojedrno študijo pri miših *in vivo*.

Sposobnost razmnoževanja

Plodnost

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah niso ugotovili vpliva letermovirja na plodnost samic. Pri samcih podgan so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC \geq 3-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, opazili zmanjšano koncentracijo semenčic, zmanjšano gibljivost semenčic in zmanjšano plodnost (glejte Splošna toksičnost).

Pri opicah, ki so prejemale letermovir, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC približno 2-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, na osnovi histopatološkega vrednotenja, meritve velikosti mod, analize hormonov v krvi (folikle stimulirajoči hormon, inhibin B in testosteron) in vrednotenja sperme (število semenčic, gibljivost in morfologija) niso ugotovili znakov toksičnosti za moda.

Razvoj

Pri podganah so toksičnost za samice (vključno s počasnejšim pridobivanjem telesne mase) opazili pri odmerku 250 mg/kg/dan (približno 11-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili manjšo telesno maso plodov z zapoznelo osifikacijo, rahlo edematozne plodove in večjo pojavnost skrajšane popkovnice ter variacij in malformacij vretenc, reber in medenice. Pri odmerku 50 mg/kg/dan (približno 2,5-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili učinkov pri samicah ali učinkov na razvoj.

Pri kuncih so toksičnost za samice (vključno z umrljivostjo in splavi) opazili pri odmerku 225 mg/kg/dan (približno 2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili večjo pojavnost malformacij in variacij vretenc in reber.

V študiji pre- in post-natalnega razvoja so breje podgane prejemale letermovir peroralno. Škodljivih vplivov na razvoj do največje raziskane izpostavljenosti (2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilna zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno inkompatibilno z amiodaronijevim kloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimijevim kloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemijevim kloridom, filgrastimom, gentamicinijevim sulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamijevim kloridom, mofetilmikofenolat kloridom, ondansetronom in palonosetronom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Inkompatibilne infuzijske vrečke in materiali infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ni kompatibilno s plastifikatorji iz dietilheksilftalata (DEHP - diethylhexyl phthalate) in s sistemi za intravensko dajanje, ki vsebujejo poliuretan.

Zdravila se ne sme uporabljati z drugimi infuzijskimi vrečkami in infuzijskimi kompleti iz drugih materialov, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Po odprtju: uporabite takoj

Shranjevanje razredčene raztopine

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur pri temperaturi 25 °C in 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (30 ml) iz prozornega stekla tipa I z 20 mm klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluorom, in aluminijasto snemno zaporko, ki vsebuje 12 ml (zelena zaporka) ali 24 ml (temno modra zaporka) raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale zdravila PREVYMIS so namenjene samo za enkratno uporabo.

Priprava

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred intravensko uporabo razredčiti.

Pred redčenjem vsebino viala preglejte glede spremembe barve in prisotnosti delcev. Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, viala ne uporabite.

Zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ne uporabljajte z infuzijskimi vrečkami ali materiali infuzijskih kompletov, ki vsebujejo poliuretan ali plastifikator dietilheksilftalat (DEHP). Materiali, ki ne vsebujejo ftalatov, ne vsebujejo niti DEHP.

Viale zdravila PREVYMIS ne stresajte.

Za **odmerek 480 mg ali 240 mg** vsebino ene viala z enkratnim odmerkom (bodisi 12 ml (odmerek 240 mg) bodisi 24 ml (odmerek 480 mg)) zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje dodajte v 250 ml napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % glukoze, in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte. Če vsebino viala dodate v 250-ml infuzijsko vrečo z vehiklom, je končna koncentracija letermovirja 0,9 mg/ml (za odmerek 240 mg) in 1,8 mg/ml (za odmerek 480 mg).

Za **odmerek 120 mg ali 60 mg** pripravite zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje v skladu s preglednico 11 spodaj, v 0,9 % raztopini (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopini glukoze in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Za **odmerek 40 mg** pripravite zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje v skladu s preglednico 12 spodaj, ali v 0,9 % raztopini (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje ali v 5 % raztopini glukoze in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Preglednica 11: Priprava raztopine za infundiranje zdravila PREVYMIS za odmerek 120 mg ali 60 mg

intravenski odmerek	volumen koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila PREVYMIS 20 mg/ml	končni volumen za infundiranje	končna koncentracija letermovirja
120 mg	6 ml 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Preglednica 12: Priprava raztopine za infundiranje zdravila PREVYMIS za odmerek 40 mg

intravenski odmerek	volumen razredčenja zdravila PREVYMIS 2 mg/ml (1:10)*	končni volumen za infundiranje	končna koncentracija letermovirja
40 mg	20 ml 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml

* Za pripravo razredčenja zdravila PREVYMIS 2 mg/ml dodajte 5 ml zdravila PREVYMIS koncentrata za raztopino za infundiranje 20 mg/ml iz viala v 45 ml vehikla (0,9 % raztopina (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopina glukoze) in previdno premešajte.

Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS je bistra in brezbarvna do rumena. Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na kakovost zdravila. Razredčeno raztopino morate pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je razredčena raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, jo zavržite.

Aplikacija

Glejte poglavje 4.2.

Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS se mora aplicirati skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski linijski filter iz polietersulfona (PES).

Kompatibilne intravenske raztopine in druga zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je kompatibilno z 0,9 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze.

Zdravila PREVYMIS se ne sme aplicirati sočasno preko iste intravenske linije (ali kanile) z drugimi zdravili in kombinacijami vehiklov, razen tistimi, ki so navedeni v nadaljevanju.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 0,9 % natrijevem kloridu

- | | |
|---|---------------------|
| • natrijev ampicilin | • flukonazol |
| • natrijev ampicilin/natrijev sulbaktam | • humani insulin |
| • antitimocitni globulin | • magnezijev sulfat |
| • kaspofungin | • metotreksat |
| • daptomicin | • mikafungin |
| • fentaniljev citrat | |

* Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 5 % glukozi.

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • amfotericin B (lipidni kompleks) [†] | • hidrokortizon natrijev sukcinat |
| • anidulafungin | • morfinijev sulfat |
| • natrijev cefazolin | • noradrenalinijev bitartrat |
| • ceftarolin | • natrijev pantoprazolat |
| • natrijev ceftriaksonat | • kalijev klorid |
| • doripenem | • kalijev fosfat |
| • famotidin | • takrolimus |
| • folna kislina | • telavancin |
| • natrijev ganciklovir | • tigeciklin |

* Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

[†] Amfotericin B (lipidni kompleks) je kompatibilen z zdravilom PREVYMIS, amfotericin B (liposomski) pa ni kompatibilen (glejte poglavje 6.2).

Kompatibilni materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS je kompatibilno z naslednjimi materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov. Infuzijskih vrečk ali infuzijskih kompletov iz materialov, ki niso navedeni v nadaljevanju, ne smete uporabljati.

Materiali infuzijskih vrečk

polivinilklorid (PVC), etilen-vinil acetat (EVA) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

Materiali infuzijskih kompletov

PVC, polietilen (PE), polibutadien (PBD), silikonska guma (SR), stiren-butadienski kopolimer (SBC), stiren-butadien-stirenski kopolimer (SBS), polistiren (PS)

Plastifikatorji

Tris-(2-etilheksil)-trimelitat (TOTM), butil-benzilftalat (BBP)

Katetri

radiopačni poliuretan

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici
PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 20 mg letermovirja.

PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 120 mg letermovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica 20 mg zrnca vsebuje 1,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena vrečica 120 mg zrnca vsebuje 9,9 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici (zrnca)

Zrnca bež barve s premerom približno 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 5 kg, ki so CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant).

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice, prejete od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-].

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z letermovirjem mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic ali presaditev ledvice.

Odmerjanje

Letermovir je na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet (240 mg in 480 mg) in koncentrata za raztopino za infundiranje (240 mg in 480 mg).

Letermovir v obliki tablet, zrnč v vrečici in koncentrata za raztopino za infundiranje se po presoji zdravnika lahko uporablja medsebojno zamenljivo. Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg je pri menjavi med peroralno in intravensko obliko lahko potrebna prilagoditev odmerka. Za informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti za letermovir koncentrat za raztopino za infundiranje.

HSCT

Letermovir je treba začeti uporabljati po HSCT. Uporabljati se ga lahko začne na dan presaditve in najkasneje 28 dni po HSCT. Letermovir se lahko začne uporabljati pred vsaditvijo ali po njej. Profilaksa z letermovirjem se mora nadaljevati 100 dni po HSCT.

Dolgotrajna profilaksa z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni po HSCT, lahko koristi nekaterim bolnikom z velikim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost letermovirja za uporabo več kot 200 dni v kliničnih preskušanjih nista raziskani.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan in ga je mogoče dati kot štiri 120-mg vrečice.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerek letermovirja ni treba prilagoditi.

Pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Priporočeni odmerki letermovirja za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 30 kg so prikazani v preglednici 1 (glejte tudi poglavje 5.2). Letermovir je treba uporabljati enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tablete, se lahko uporabi filmsko obložene tablete letermovirja. Za informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti za letermovir filmsko obložene tablete.

Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg, ki so prejemniki HSCT

Če je peroralni letermovir uporabljen skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati, kot je prikazano v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.5 in 5.2).

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, mora biti naslednji odmerek letermovirja dnevni peroralni odmerek, uporabljen skupaj s ciklosporinom (glejte preglednico 1).
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, mora biti naslednji odmerek letermovirja dnevni peroralni odmerek uporabljen brez ciklosporina (glejte preglednico 1).
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerek letermovirja ni treba prilagoditi.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek letermovirja v zrnih v vrečici brez ciklosporina ali s ciklosporinom pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg

telesna masa	uporaba brez ciklosporina		uporaba s ciklosporinom	
	dnevni peroralni odmerek	število vrečic letermovirja enkrat na dan	dnevni peroralni odmerek	število vrečic letermovirja enkrat na dan
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	Dve 120-mg vrečici	120 mg	Ena 120-mg vrečica
7,5 kg do manj kot 15 kg	120 mg	Ena 120-mg vrečica	60 mg	Tri 20-mg vrečice
5 kg do manj kot 7,5 kg	80 mg	Štiri 20-mg vrečice	40 mg	Dve 20-mg vrečici

Presaditev ledvice

Letermovir je treba začeti uporabljati na dan presaditve in najkasneje 7 dni po presaditvi ledvice ter ga je treba uporabljati 200 dni po presaditvi.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Priporočeni odmerek letermovirja je 480 mg enkrat na dan in ga je mogoče dati kot štiri 120-mg vrečice.

Prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 40 kg, ki so prejemniki presajene ledvice

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če je ciklosporin uveden po začetku zdravljenja z letermovirjem, je treba naslednji odmerek letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi letermovirja preneha, je treba naslednji odmerek letermovirja povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visoke koncentracije ciklosporina začasno prekine, odmerka letermovirja ni treba prilagoditi.

Izpuščeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pozabljeni odmerek letermovirja vzeti takoj, ko se na to spomnijo. Če je že čas za naslednji odmerek, naj pozabljeni odmerek izpustijo in nadaljujejo z jemanjem zdravila ob običajnem času. Bolniki ne smejo podvojiti naslednjega odmerka ali vzeti večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Odmerka letermovirja ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagoditev odmerka letermovirja ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Kombinirana okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporaba letermovirja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se prilagoditve odmerka letermovirja ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD - End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje

priporočil za odmerjanje ni mogoče podati. Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost letermovirja pri HSCT bolnikih s telesno maso manj kot 5 kg ali pri bolnikih s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Priporočila glede odmerjanja za bolnike s presajeno ledvico s telesno maso manj kot 40 kg, ki bi ga lahko podprli s farmakokinetično/farmakodinamično ekstrapolacijo, ni.

Način uporabe

Za peroralno uporabo (z zaužitjem ali po enteralni sondi za hranjenje).

Zrnca letermovirja uporabite peroralno, zmešana z 1 do 3 čajnimi žličkami mehke hrane ali po nazogastrični sondi (NG-sondi) ali gastrični sondi (G-sondi) (glejte poglavje 6.6). Zrnca ne drobite in ne žvečite, ker ta načina nista raziskana. Po uporabi lahko bolnik zaužije dodatno hrano ali obrok.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Ko je letermovir uporabljen v kombinaciji s ciklosporinom:

- je sočasna uporaba dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ali pitavastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje CMV DNA pri prejemnikih HSCT

V preskušanju 3. faze (P001) sta bili varnost in učinkovitost letermovirja dokazani pri HSCT bolnikih z negativnim rezultatom testa CMV DNA pred začetkom profilakse. Vrednost CMV DNA so do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, nato pa na vsaka dva tedna do 24. tedna. V primerih klinično pomembne CMV DNA-emije ali CMV-bolezni so profilakso z letermovirjem prekinili in uvedli standardno predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali zdravljenje CMV-bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letermovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodiščni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje (glejte poglavje 5.1).

Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili

Pri sočasni uporabi letermovirja in določenih zdravil lahko pride do znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja. Nekatere od interakcij lahko povzročijo:

- možne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom ali letermovirju,
- pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenega zdravila, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 2 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Letermovir je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin), saj se pri sočasni uporabi lahko poveča

plazemska koncentracija substratov za CYP3A. Priporočljivo je skrbno spremljanje in/ali prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Na splošno je prva 2 tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letermovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Letermovir je zmerni induktor encimov in prenašalcev. Zaradi indukcije se lahko zmanjša plazemska koncentracija nekaterih zdravil, ki se presnavljajo ali prenašajo s temi encimi/prenašalci (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazola. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana.

Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OATP1B1/3, kot so številni statini (glejte poglavje 4.5 in preglednico 2).

Pomožne snovi

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošne informacije o razlikah v izpostavljenosti pri različnih režimih zdravljenja z letermovirjem

- Ocenjena plazemska izpostavljenost letermovirju se razlikuje glede na režim njegove uporabe (glejte preglednico v poglavju 5.2). Klinične posledice interakcij letermovirja so zato odvisne od režima uporabe letermovirja in od tega, ali se letermovir uporablja v kombinaciji s ciklosporinom ali ne.
- Pri sočasni uporabi ciklosporina in letermovirja lahko pride do izrazitejših ali dodatnih učinkov kot pri uporabi letermovirja samega (glejte preglednico 2).

Vpliv drugih zdravil na letermovir

Letermovir se *in vivo* izloča z žolcem in glukuronidacijo. Relativni pomen teh poti ni znan. Obe poti izločanja vključujeta aktivni vnos v hepatocit s pomočjo jetrnih vnosnih prenašalcev OATP1B1/3. Po vnosu se letermovir glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in 3. Kaže, da je letermovir podvržen tudi s P-gp in BCRP posredovanemu efluksu v jetrih in črevesu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov, s katerimi se presnavljajo zdravila, ali induktorji prenašalcev zdravil

Sočasna uporaba letermovirja (s ciklosporinom ali brez) z močnimi in zmernimi induktorji prenašalcev (npr. P-gp) in/ali encimov (npr. UGT) ni priporočljiva, saj lahko vodi do subterapevtske izpostavljenosti letermovirju (glejte preglednico 2).

- Primeri močnih induktorjev so: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin in fenobarbital.
- Primeri zmernih induktorjev so: tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz in etravirin.

Sočasna uporaba z rifampicinom je povzročila začetno povečanje plazemske koncentracije letermovirja (zaradi zavrtja OATP1B1/3 in/ali P-gp), ki ni klinično pomembno, čemur je sledilo klinično pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij letermovirja (zaradi indukcije P-gp/UGT) pri nadaljnji sočasni uporabi rifampicina (glejte preglednico 2).

Dodatni vplivi drugih zdravil na letermovir, v povezavi s sočasno uporabo s ciklosporinom

Zaviralci OATP1B1 ali 3

Pri sočasni uporabi letermovirja z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev OATP1B1/3, se plazemske koncentracije letermovirja lahko povečajo. Če se letermovir uporablja sočasno s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3), je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg (glejte preglednico 2 ter poglavji 4.2 in 5.2). Če se peroralni letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja skupaj s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Previdnost se priporoča, kadar se pri zdravljenju z letermovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporabijo še drugi zaviralci OATP1B1/3.

- Primeri zaviralcev OATP1B1 so: gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin in nekateri zaviralci proteaze (atazanavir, simeprevir).

Zaviralci P-gp/BCRP

Rezultati *in vitro* kažejo, da je letermovir substrat za P-gp/BCRP. Spremembe plazemskih koncentracij letermovirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP z itakonazolom niso bile klinično pomembne.

Vpliv letermovirja na druga zdravila

Zdravila, ki se v glavnem izločajo s presnovo ali aktivnim transportom

Letermovir je na splošno induktor encimov in prenašalcev *in vivo*. Razen če določene encime ali prenašalce tudi zavira (glejte v nadaljevanju), lahko pričakujemo indukcijo. Letermovir lahko tako povzroči zmanjšanje plazemske izpostavljenosti in verjetno zmanjšano učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo v glavnem s presnovo ali aktivnim transportom.

Obseg indukcijskega učinka je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin. Popoln indukcijski učinek se lahko pričakuje po 10-14 dneh zdravljenja z letermovirjem. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije.

Letermovir je *in vitro* zaviralec CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 in OAT3 pri *in vivo* pomembnih koncentracijah. Na voljo so študije, izvedene *in vivo*, v katerih so, poleg na CYP2C19, raziskali tudi neto učinek na CYP3A4, P-gp in OATP1B1/3. Neto učinek *in vivo* na druge navedene encime in prenašalce ni znan. Podrobne informacije so predstavljene v nadaljevanju. Ni znano, ali letermovir vpliva na izpostavljenost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B in micafunginu. Možnih interakcij med letermovirjem in temi zdravili niso raziskali. Obstaja teoretično tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi indukcije, vendar pa obseg učinka in posledično klinični pomen trenutno ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A

Letermovir je *in vivo* zmeren zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi letermovirja s peroralnim midazolamom (substrat za CYP3A) so se plazemske koncentracije midazolama povečale za 2-3-krat. Pri sočasni uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

- Primeri takšnih zdravil so: določeni imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), zaviralci HMG-CoA reduktaze in amiodaron (glejte preglednico 2). Uporaba pimozida in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obseg zaviralnega učinka CYP3A je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Zaradi časovno odvisnega zaviranja in sočasne indukcije je neto zaviralni učinek encima lahko dosežen šele po 10-14 dneh. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije. Po končanem zdravljenju zaviralni učinek izzveni po 10-14 dneh. V primeru uvedbe spremljanja se le-to priporoča v prvih 2 tednih po začetku in koncu zdravljenja z letermovirjem (glejte poglavje 4.4) pa tudi v primeru spremembe poti uporabe letermovirja.

Zdravila, ki se prenašajo z OATP1B1/3

Letermovir je zaviralec prenašalcev OATP1B1/3. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za OATP1B1/3.

- Primeri takšnih zdravil so zaviralci reduktaze HMG-CoA, feksofenadin, repaglinid in gliburid (glejte preglednico 2). Pri režimu uporabe letermovirja brez ciklosporina je učinek izrazitejši pri intravenski kot pri peroralni uporabi letermovirja.

Obseg zaviranja OATP1B1/3 sočasno uporabljenih zdravil bo verjetno večji, če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3). To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za OATP1B1/3 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9 in/ali CYP2C19

Pri sočasni uporabi letermovirja in vorikonazola (substrat za CYP2C19) so se plazemske koncentracije vorikonazola izrazito zmanjšale, kar kaže, da je letermovir induktor CYP2C19. Verjetno gre tudi za indukcijo CYP2C9. Letermovir lahko zmanjša izpostavljenost substratom za CYP2C9 in/ali CYP2C19, kar lahko povzroči subterapevtske vrednosti.

- Primeri takšnih zdravil so: varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin in tolbutamid (glejte preglednico 2).

Pričakuje se, da bo učinek manj izrazit pri peroralni uporabi letermovirja brez ciklosporina kot pri intravenski uporabi letermovirja s ciklosporinom ali brez njega ali peroralni uporabi letermovirja s ciklosporinom. To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za CYP2C9 ali CYP2C19 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem. Glede časovnega poteka interakcije glejte tudi splošne informacije o indukciji, navedene zgoraj.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8

Letermovir *in vitro* zavira CYP2C8, na osnovi svojega indukcijskega potenciala pa lahko tudi inducira CYP2C8. Neto učinek *in vivo* ni znan.

- Primer zdravila, ki se v glavnem izloča s pomočjo CYP2C8, je repaglinid (glejte preglednico 2). Sočasna uporaba repaglinida in letermovirja, s ciklosporinom ali brez njega, ni priporočljiva.

Zdravila, ki se v črevesju prenašajo s P-gp

Letermovir je induktor črevesnega P-gp. Pri uporabi letermovirja se lahko klinično pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se v pomembnem obsegu prenašajo s P-gp v črevesju, kot sta dabigatran in sofosbuvir.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6 ali UGT1A1 ali prenašajo z BCRP ali OATP2B1

Letermovir je na splošno induktor *in vivo*, vendar pa so *in vitro* opazili tudi, da zavira CYP2B6, UGT1A1, BCRP in OATP2B1. Neto učinek *in vivo* ni znan. Pri sočasni uporabi z letermovirjem se plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce, lahko torej povečajo ali zmanjšajo. Morda bo potrebno dodatno spremljanje. Pri uporabi teh zdravil glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

- Primer zdravila, ki se presnavlja s CYP2B6, je bupropion.

- Primera zdravil, ki se presnavljata z UGT1A1, sta raltegravir in dolutegravir.

- Primera zdravil, ki se prenašata z BCRP, sta rosuvastatin in sulfasalazin.

- Primer zdravila, ki se prenaša z OATP2B1, je celiprolol.

Zdravila, ki se prenašajo z ledvičnim prenašalcem OAT3

Podatki *in vitro* kažejo, da je letermovir zaviralec OAT3, zato je lahko letermovir zaviralec OAT3 *in vivo*. Plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OAT3, se lahko zvišajo.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z OAT3, so: ciprofloksacin, tenofovir, imipenem in cilastin.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z letermovirjem odmerki sočasno uporabljenih zdravil prilagodijo, jih je treba po zaključku zdravljenja z letermovirjem ponovno prilagoditi. Prilagoditev odmerka bo morda potrebna tudi pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

V preglednici 2 je naveden seznam znanih ali potencialno klinično pomembnih interakcij. Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah pri odraslih, izvedenih z letermovirjem, ali pa so pričakovane interakcije med zdravili, ki bi se lahko pojavile pri uporabi letermovirja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.1 in 5.2).

Preglednica 2: Interakcije in priporočila glede odmerjanja z drugimi zdravili. Upoštevati je treba, da preglednica ne vključuje vsega, temveč prikazuje le primere klinično pomembnih interakcij. Glejte tudi splošno besedilo o interakcijah med zdravili zgoraj.

Če ni navedeno drugače, so študije interakcij izvedli pri odraslih s peroralno uporabljenim letermovirjem brez ciklosporina. Upoštevati je treba, da se lahko možnosti za pojav interakcij in klinične posledice razlikujejo, če se letermovir uporablja peroralno ali intravensko in če se sočasno uporablja ciklosporin. Pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti je priporočilo za sočasno uporabo treba znova preučiti.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Nafcilin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in nafcilina ni priporočljiva.
Antimikotiki		
flukonazol (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg enkratni odmerki)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Medsebojnega delovanja v stanju dinamičnega ravnovesja niso raziskali. Pričakovano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
itrakonazol (200 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
posakonazol [‡] (300 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrat na dan)/ letermovir (480 mg dnevno)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Če je potrebna sočasna uporaba, je prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM) vorikonazola.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Rifabutin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifabutina ni priporočljiva.
rifampicin		
(600 mg enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	Večkratni odmerki rifampicina zmanjšajo plazemsko koncentracijo letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in rifampicina ni priporočljiva.
(600 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	
(600 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (vsota zaviranja OATP1B1/3 in/ali P-gp ter indukcije P-gp/UGT)	
(600 mg enkrat na dan p.o. (24 ur po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp/UGT)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Tioridazin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in tioridazina ni priporočljiva.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Bosentan lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in bosentana ni priporočljiva.
Protivirusna zdravila		
aciklovir [‡] (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
valaciklovir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ valaciklovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Šentjanževka lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in šentjanževke je kontraindicirana.
Zdravila za zdravljenje HIV		
efavirenz	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↑ ali ↓ efavirenz (zaviranje ali indukcija CYP2B6)	Efavirenz lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in efavirenta ni priporočljiva.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Ta protivirusna zdravila lahko zmanjšajo plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in teh protivirusnih zdravil ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zaviralci reduktaze HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (20 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Pri sočasni uporabi z letermovirjem odmerek atorvastatina ne sme biti večji od 20 mg na dan [#] . Pri sočasni uporabi letermovirja in ciklosporina se pričakuje, da se bo plazemska koncentracija atorvastatina povečala v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega, čeprav tega niso raziskali. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba atorvastatina kontraindicirana.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir lahko znatno poveča plazemske koncentracije teh statinov. Če se letermovir uporablja sam, uporaba teh statinov ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba teh statinov kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije statinov. Če se letermovir uporablja skupaj s temi statini, bo odmerek statina morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, uporaba pravastatina ni priporočljiva, odmerek fluvastatina pa bo morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin (50 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zaviranje CYP3A)	Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odraslim (glejte poglavji 4.2 in 5.1) in pediatričnim bolnikom s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2) odmerek

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
ciklosporin (200 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	<p>↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C_{max} 1,48 (1,33; 1,65)</p> <p>(zaviranje OATP1B1/3)</p>	<p>letermovirja zmanjšati na 240 mg enkrat na dan. Če je peroralni letermovir pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporabljen sočasno s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).</p> <p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije ciklosporina v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem, ter odmerek ciklosporina ustrezno prilagoditi #.</p>
mofetilmikofenolat (1 g enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↔ mikofenolna kislina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C_{max} 0,96 (0,82; 1,12)</p> <p>↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C_{max} 1,11 (0,92; 1,34)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>
sirolimus [‡] (2 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p> <p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir</p>	<p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije sirolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek sirolimusa ustrezno prilagoditi #.</p> <p>Pri uvedbi ali ukinitvi uporabe ciklosporina skupaj z letermovirjem je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracij sirolimusa.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za posebna priporočila glede odmerjanja pri uporabi sirolimusa skupaj s ciklosporinom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za sirolimus.</p> <p>Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se koncentracije sirolimusa lahko povečajo v večjem obsegu kot pri uporabi letermovirja samega.</p>
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p>	<p>Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja in</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (80 mg dvakrat na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	ukinitvi zdravljenja z letermovirjem ter odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi [#] .
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkratni odmerek/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ 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)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Drugi peroralni steroidni kontraceptivi s sistemskim delovanjem	Tveganje za ↓ steroidnih kontraceptivov	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije drugih peroralnih steroidnih kontraceptivov in tako vpliva na njihovo učinkovitost. Za zagotovitev ustreznega kontraceptivnega učinka s peroralnim kontraceptivom je treba izbrati zdravila, ki vsebujejo EE in LNG.
Antidiabetiki		
repaglinid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ ali ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, zaviranje CYP2C8 in OATP1B)	Letermovir lahko poveča ali zmanjša plazemske koncentracije repaglinida. (Neto učinek ni znan). Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se pričakuje, da se bodo plazemske koncentracije repaglinida povečale zaradi dodatnega zaviranja OATP1B s ciklosporinom. Sočasna uporaba ni priporočljiva [#] .
gliburid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ gliburid (zaviranje OATP1B1/3, zaviranje CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije gliburida. Prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja se priporoča pogosto spremljanje koncentracije glukoze. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, za specifična priporočila za odmerjanje gliburida glejte tudi ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Antiepileptiki (glejte tudi splošno besedilo)		
karbamazepin, fenobarbital	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Karbamazepin ali fenobarbital lahko zmanjšata plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in karbamazepina ali fenobarbitala ni priporočljiva.
fenitoin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije fenitoina. Sočasna uporaba letermovirja in fenitoina ni priporočljiva.
Peroralni antikoagulant		
varfarin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije varfarina. Če se varfarin uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) [#] . Spremljanje je priporočljivo prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ dabigatran (indukcija črevesnega P-gp)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije dabigatrana in zmanjša učinkovitost dabigatrana. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba dabigatrana kontraindicirana.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (240 mg peroralno enkrat na dan)</p> <p>midazolam (2 mg, enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (240 mg enkrat na dan p.o.)</p>	<p>↑ midazolam intravensko: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi letermovirja z midazolamom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama[#]. Povečanje plazemskih koncentracij midazolama je lahko večje, če se peroralni midazolam uporablja z letermovirjem v kliničnem odmerku in ne v preučevanem odmerku.</p>
Opioidni agonisti		
<p>Primeri: alfentanil, fentanil</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ opioidi, ki se presnavljajo s CYP3A (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov teh zdravil. Odmerek opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, bo morda treba prilagoditi[#] (glejte poglavje 4.4). Spremljanje je priporočljivo tudi v primeru spremembe poti uporabe. Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, se plazemske koncentracije opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko povečajo v večjem obsegu. Pri uporabi letermovirja v kombinaciji s ciklosporinom in alfentanilom ali fentanilom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).</p>
Antiaritmiki		
<p>amiodaron</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ amiodaron (predvsem zaviranje CYP3A in zaviranje ali indukcija CYP2C8)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije amiodarona. Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov amiodarona. Če se amiodaron uporablja skupaj z letermovirjem, je treba pogosto spremljati koncentracije amiodarona[#].</p>
<p>kinidin</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ kinidin (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije kinidina. Med uporabo letermovirja s kinidinom je potrebno skrbno klinično spremljanje. Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila[#].</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z letermovirjem
Zdravila za bolezni srca in ožilja		
digoksin [‡] (0,5 mg enkratni odmerki)/ letermovir (240 mg dvakrat na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
pantoprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ pantoprazol (verjetno zaradi indukcije CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
Zdravila za spodbujanje budnosti		
modafinil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Modafinil lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba letermovirja in modafinila ni priporočljiva.
<p>*Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij. [†] ↓ = zmanjšanje, ↑ = povečanje ↔ = brez klinično pomembne spremembe [‡] Enosmerna študija medsebojnega delovanja, ki je vrednotila vpliv letermovirja na sočasno uporabljeno zdravilo. [§] Ti podatki so za učinek rifampicina na letermovir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina. [#] Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.</p>		

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi letermovirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Letermovirja ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se letermovir izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje letermovirja v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z letermovirjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah ni bilo vplivov na plodnost samic. Pri samcih podgan so opazili ireverzibilno toksičnost za moda in motnje plodnosti, ne pa tudi pri samcih miši ali samcih opic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Letermovir ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z letermovirjem so pri posameznih bolnikih poročali o utrujenosti in vrtoglavici, kar lahko vpliva na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti letermovirja temelji na treh kliničnih preskušanjih 3. faze.

HSCT

V preskušanju P001 je 565 odraslih prejemnikov HSCT 14 tednov po presaditvi prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi (glejte poglavje 5.1). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preiskovancev v skupini, ki je prejela letermovir, s pogostnostjo, ki je bila večja od pogostnosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabo letermovirja prekiniti, so bili: navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %).

V preskušanju P040 je 218 odraslih prejemnikov HSCT od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT prejelo letermovir ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 48. tedna po HSCT (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se skladali z varnostnim profilom letermovirja, opredeljenim v študiji P001. tnim profilom letermovirja, opredeljenim v študiji P001.

Presaditev ledvice

V preskušanju P002 je 292 odraslih prejemnikov presajene ledvice prejelo letermovir do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri odraslih bolnikih, ki so letermovir prejeli v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki letermovirja

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	zmanjšanje apetita
<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	disgevizija, glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	vertoglavica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea, diareja, bruhanje
Občasni	bolečina v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	utrujenost, periferni edem

Pediatrična populacija

Ocena varnosti letermovirja pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18. leta starosti temelji na kliničnem preskušanju faze 2b (P030). V P030 je 63 prejemnikov HSCT prejelo letermovir do 14. tedna po HSCT. Starostna porazdelitev je bila naslednja: 28 mladostnikov, 14 otrok v starosti od 7 do manj kot 12 let, 13 v starosti od 2 do manj kot 7 let in 8 mlajših od 2 let (5 od teh mlajših od 1 leta). Neželeni učinki so se skladali z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih študijah letermovirja pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem letermovirja pri človeku ni. Med kliničnimi preskušnji 1. faze je 86 zdravih odraslih preiskovancev do 14 dni prejelo letermovir v odmerkih od 720 mg/dan do 1440 mg/dan. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri uporabi kliničnega odmerka 480 mg/dan. Specifični antidot za preveliko odmerjanje letermovirja ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila letermovir iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX18

Mehanizem delovanja

Letermovir zavira kompleks DNA terminaze CMV, ki je potreben za cepitev in pakiranje DNA novih virusov. Letermovir vpliva na tvorbo enot genomov pravilne dolžine in moti zorenje virionov.

Protivirusno delovanje

Mediana vrednosti EC_{50} letermovirja proti zbirki kliničnih izolatov CMV v modelu okužbe na celični kulturi je znašala 2,1 nM (razpon = 0,7 nM do 6,1 nM; n = 74).

Virusna odpornost

V celični kulturi

Podenote DNA terminaze CMV kodirajo geni CMV UL51, UL56 in UL89. V celični kulturi so bili potrjeni mutanti CMV z zmanjšano občutljivostjo za letermovir. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo substitucijo na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) in pUL89 (N320H, D344E), so bile od 1,6- do < 10-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; te substitucije po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo pUL51 substitucijo A95V ali pUL56 substitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S in R369T, so bile od 10- do 9300-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; nekatere od teh substitucij so bile opažene pri bolnikih z neuspešno profilakso v kliničnih preskušanjih (glejte spodaj).

V kliničnih preskušanjih

V preskušanju faze 2b, v katerem so pri 131 odraslih prejemnikih HSCT do 84 dni vrednotili uporabo letermovirja v odmerkih 60, 120 ali 240 mg/dan ali placebo, so opravili sekvenčno analizo DNA izbranega predela UL56 (aminokislina od 231 do 369) v vzorcih 12 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Ena oseba (ki je prejela odmerek 60 mg/dan) je imela proti letermovirju odporno genotipsko varianto (GV) (V236M).

V preskušanju 3. faze (P001) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL56 in UL89 v vzorcih 40 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, iz celotne populacije za analizo (FAS population), pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Pri dveh preiskovancih so zaznali proti letermovirju odporne GV, v obeh primerih s substitucijo na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo V236M, drugi pa substitucijo E237G. Dodatno je en preiskovanec, ki je imel v izhodišču določljivo raven CMV DNA (in zato ni bil v populaciji za analizo), imel pUL56 substituciji C325W in R369T, zaznani po prekinitvi jemanja letermovirja.

V preskušanju 3. faze (P040) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 32 odraslih preiskovancev (ne glede na terapevtsko skupino), pri katerih profilaksa ni bila uspešna ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

eskušanju 3. faze (P040) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 32 odraslih preiskovancev (ne glede na terapevtsko skupino), pri katerih profilaksa ni bila uspešna ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju 3. faze (P002) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 52 odraslih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih se je pojavila CMV-bolezen ali pa so zaradi CMV-viremije predčasno prekinili sodelovanje v preskušanju. Nad validirano 5 % mejno vrednostjo preizkusa niso odkrili substitucij, povezanih z odpornostjo na letermovir.

V preskušanju faze 2b (P030) je bila opravljena sekvenčna analiza DNA celotnih kodirnih regij UL51, UL56 in UL89 v vzorcih 10 pediatričnih preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem; vzorci so bili odvzeti na obisku za oceno okužbe s CMV. Skupno so pri 2 preiskovancih ugotovili 2 substituciji, povezani z odpornostjo proti letermovirju, obe na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo R369S, drugi pa substitucijo C325W.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost z zdravili z drugačnim mehanizmom delovanja ni verjetna. Letermovir je polno aktiven proti virusnim populacijam s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti zaviralcem DNA polimeraze CMV (ganciklovir, cidofovir in foskarnet). Nabor sevov rekombinantne CMV s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti letermovirju, je bil popolnoma občutljiv za cidofovir, foskarnet in ganciklovir, z izjemo rekombinantnega seva s pUL56 substitucijo E237G, ki povzroča 2,1-kratno zmanjšanje občutljivosti za ganciklovir v primerjavi z divjim tipom.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv letermovirja v intravenskih odmerkih do 960 mg na interval QTc so vrednotili v randomiziranem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg peroralno) nadzorovanem 4-obdobjem navzkrižnem preskušanju QT z enkratnim odmerkom pri 38 zdravih odraslih preiskovancih. Letermovir po intravenskem odmerku 960 mg ni povzročil podaljšanja QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu, pri čemer pa so bile koncentracije v plazmi približno 2-krat večje kot pri uporabi odmerka 480 mg intravensko.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Preskušanje P001: Profilaksa do 14. tedna (~100 dni) po HSCT

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-okužbe ali CMV-bolezni so učinkovitost letermovirja vrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P001) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Preiskovance so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan, ki so ga pri uporabi skupaj s ciklosporinom prilagodili na 240 mg, ali placebo. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto raziskovanja in tveganje (visoko v primerjavi z nizkim) za reaktivacijo CMV v času vključitve v študijo. Zdravljenje z letermovirjem so uvedli po HSCT (0.-28. dan po HSCT) in se je nadaljevalo do 14. tedna po HSCT. Letermovir so uporabljali peroralno ali intravensko, odmere letermovirja pa je bil enak ne glede na pot uporabe. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 24. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo do 48. tedna po HSCT.

Vrednost CMV DNA so pri preiskovancih do 14. tedna po HSCT spremljali enkrat na teden, do 24. tedna po HSCT pa nato na vsaka dva tedna. Če je bila CMV DNA-emija ocenjena kot klinično

pomembna, so uvedli standardno predbolezensko zdravljenje CMV. Preiskovance so nato spremljali še naprej do 48. tedna po HSCT.

Med 565 zdravljenimi preiskovanci je 373 preiskovancev prejelo letermovir (vključno z 99 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek), 192 preiskovancev pa placebo (vključno z 48 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek). Mediana časa do začetka uporabe letermovirja je bila 9 dni po presaditvi. V izhodišču je bila vsaditev opravljena pri sedemintridesetih odstotkih (37 %) preiskovancev. Mediana starosti je bila 54 let (v razponu od 18 do 78 let), 56 preiskovancev (15,0 %) je bilo starih 65 let ali starejših, 58 % preiskovancev je bilo moških, 82 % belcev, 10 % Azijcev, 2 % črncev ali Afričanov, 7 % pa Latinoameričanov. V izhodišču je 50 % preiskovancev prejelo mieloablativni režim, 52 % preiskovancev je prejelo ciklosporin, 42 % pa takrolimus. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (38 %), mieloblastični sindrom (15 %) in limfom (13 %). V izhodišču je bilo dvanajst odstotkov (12 %) preiskovancev pozitivnih na CMV DNA.

V izhodišču je 31 % preiskovancev imelo visoko tveganje za reaktivacijo, kar je bilo opredeljeno z enim ali več od naslednjih meril: HLA-soroden (humani levkocitni antigen) darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR, haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; bolezen presadka proti gostitelju (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) stopnje 2 ali večje, ki je zahtevala uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti klinično pomembne okužbe s CMV je bil v P001 opredeljen s pojavnostjo CMV DNA-emije, ki je zahtevala predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali pojav prizadetosti organov s CMV (CMV end-organ disease). Uporabljen je bil pristop “nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure), tako da so izide preiskovancev, ki so bili iz študije izključeni pred 24. tednom po HSCT ali pa podatek o izidu v 24. tednu po HSCT ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

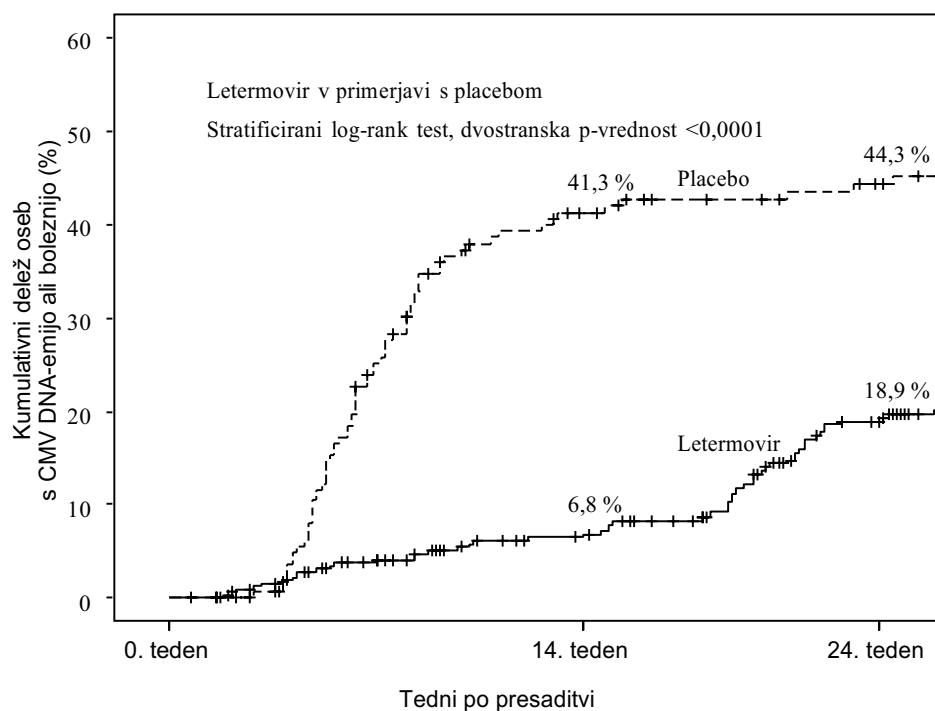
Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 4. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -23,5 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost < 0,0001).

Preglednica 4: P001: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT (pristop NC = F, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
primarni opazovani dogodek učinkovitosti (delež preiskovancev z neuspešno profilakso do 24. tedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
razlogi za neuspeh [†]		
klinično pomembna CMV-okuzba	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emija, ki je zahtevala PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
prizadetost organov s CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
izključitev iz študije	56 (17,2)	27 (15,9)
manjkajoč podatek o izidu	9 (2,8)	5 (2,9)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-placebo) [§]		
razlika (95 % IZ)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrednost	< 0,0001	
[†] Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu. [§] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (visoko ali nizko tveganje). Kot meja statistične značilnosti je veljala 1-stranska p-vrednost $\leq 0,0249$. FAS = polni nabor za analizo (Full Analysis Set). FAS vključuje randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila, izključuje pa preiskovance, ki so imeli v izhodišču določljivo raven CMV DNA. Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop "nedokončanje = neuspeh" (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F je bil neuspeh opredeljen kot izid pri vseh preiskovancih s klinično pomembno CMV-okuzbo, preiskovancih, ki so bili predčasno izključeni iz študije, ali preiskovancih brez podatka o izidu pri obisku v 24. tednu po HSCT. N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja. n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji. Opomba: Delež preiskovancev z določljivo vrednostjo DNA virusa CMV na 1. dan, ki so razvili klinično pomembno CMV-okuzbo, je 24. teden po HSCT v skupini z letermovirjem znašal 64,6 % (31/48), v skupini s placebom pa 90,9 % (20/22). Ocenjena razlika (95 % IZ za razliko) je znašala -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), z nominalno enostransko p-vrednostjo < 0,0048.		

Dejavniki, ki so bili povezani s CMV DNA-emijo po 14. tednu po HSCT, so pri preiskovancih, ki so se zdravili z letermovirjem, vključevali visoko tveganje za reaktivacijo CMV v izhodišču, bolezen presadka proti gostitelju (GVHD), uporabo kortikosteroidov in negativni CMV-serostatus darovalca.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do začetka predbolezenskega zdravljenja (PET) CMV ali pojava prizadetosti organov s CMV do 24. tedna po presaditvi pri prejemnikih HSCT (populacija FAS)

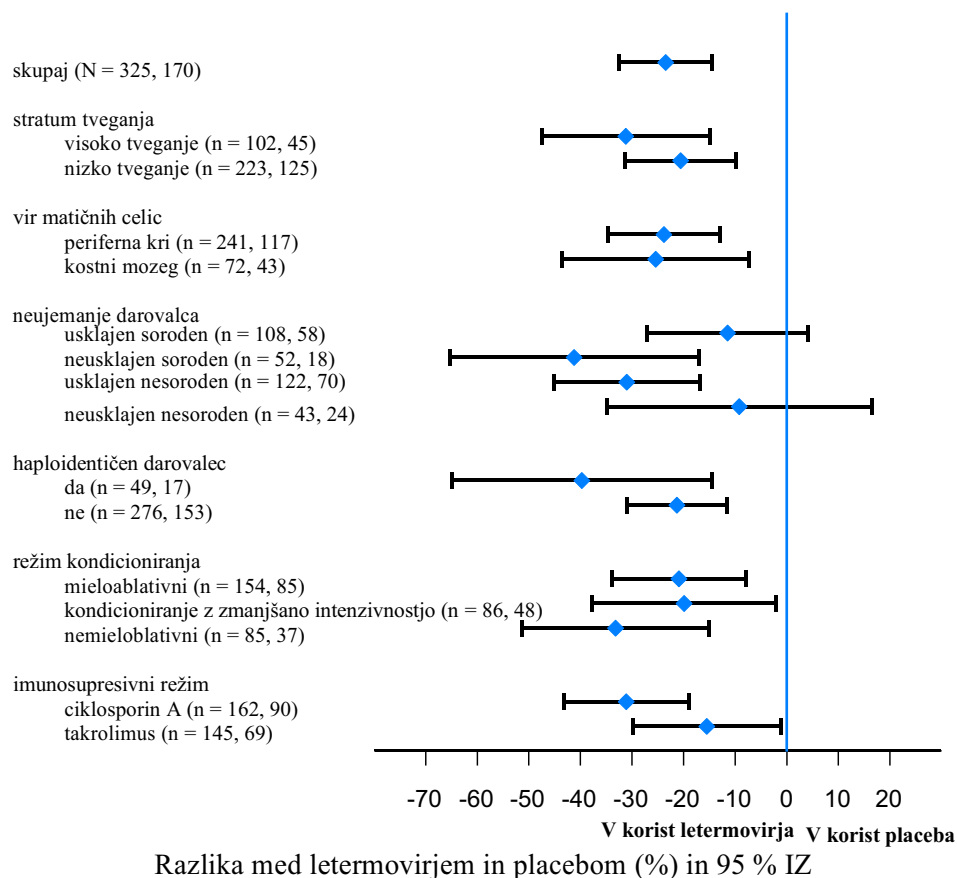


Število ogroženih oseb		
— Letermovir	325	212
- - - Placebo	170	70

Med skupino z letermovirjem in skupino s placebom v pojavnosti ali času vsaditve ni bilo razlik.

V podskupinah, vključno z nizkim in visokim tveganjem za reaktivacijo CMV, režimom kondicioniranja in režimom sočasnega imunosupresivnega zdravljenja, je bila učinkovitost konsistentno v korist letermovirja (glejte sliko 2).

Slika 2: P001: Drevesni diagram deleža preiskovancev z uvedenim predbolezenskim zdravljenjem (PET) CMV ali s prizadetostjo organov s CMV v 24. tednu po HSCT po izbranih podskupinah (pristop NC = F, populacija FAS)



“Nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F so bolnike, ki so bili izključeni iz študije pred 24. tednom po presaditvi ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

Preskušanje P040: Profilaksa od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT

Učinkovitost podaljšanja profilakse z letermovirjem od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT pri bolnikih s tveganjem za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen so ocenili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (P040) pri odraslih CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Primerne preiskovance, ki so dokončali profilakso z letermovirjem do ~100 dni po HSCT, so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja ali placebo od 14. do 28. tedna po HSCT. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 28. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo brez zdravljenja do 48. tedna po HSCT.

kovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 28. tedna po HSCT, spremljanje pa se je nato nadaljevalo brez zdravljenja do 48. tedna po HSCT.

Med 218 zdravljenimi preiskovanci je 144 preiskovancev prejelo letermovir, 74 preiskovancev pa placebo. Mediana starosti je bila 55 let (v razponu od 20 do 74 let), 62 % je bilo moških, 79 % belcev, 11 % Azijcev, 2 % črncev, 10 % pa Latinoameričanov. Najpogostejši razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (42 %), akutna limfocitna levkemija (15 %) in mielodisplastični sindrom (11 %).

Ob vstopu v študijo so imeli vsi preiskovanci dejavnike tveganja za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen, 64 % preiskovancev pa je imelo dva ali več dejavnikov tveganja. Med dejavniki tveganja so bili: HLA-soroden darovalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR; haploidentičen darovalec; nesoroden darovalec z vsaj enim

neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi T celicami; prejem antitimocitnega globulina; prejem alemtuzumaba; uporaba sistemskega prednizona (ali enakovrednega zdravila) v odmerku ≥ 1 mg/kg telesne mase na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v preskušanjju P040 je bila pojavnost klinično pomembne CMV-okužbe do 28. tedna po HSCT. Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV ali kot uvedba PET CMV na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer so bili kot neuspeh obravnavani preiskovanci, pri katerih se je pojavila klinično pomembna CMV-okužba ali pa so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi viremije.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 5. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -16,1 % in je bila statistično značilna (enostranska p-vrednost = 0,0005). V podskupinah, glede na značilnosti preiskovancev (starost, spol, rasa) in dejavnike tveganja za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen, je bila učinkovitost dosledno v korist letermovirja.

Preglednica 5: P040: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT s tveganjem za pozno CMV-okužbo in CMV-bolezen (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (~200 dni letermovirja) (N = 144) n (%)	placebo (~100 dni letermovirja) (N = 74) n (%)
neuspehi*	4 (2,8)	14 (18,9)
klinično pomembna CMV-okužba do 28. tedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
uvedba PET na osnovi dokumentirane CMV-viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
prizadetost organov s CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
prekinitev sodelovanja v študiji s CMV-viremijo pred 28. tednom	2 (1,4)	1 (1,4)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir (~200 dni letermovirja)-placebo (~100 dni letermovirja))[‡]		
razlika (95 % IZ)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
vrednost p	0,0005	

* Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.

[†] Klinično pomembna CMV-okužba je bila opredeljena kot pojav prizadetosti organov s CMV (dokazan ali verjeten) ali kot uvedba PET na podlagi dokumentirane CMV-viremije in kliničnega stanja preiskovanca.

[‡] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (haploidni darovalec "da" ali "ne"). Kot meja statistične značilnosti je veljala enostranska p-vrednost $\leq 0,0249$.

Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha je bil neuspeh opredeljen kot vsi preiskovanci s klinično pomembno CMV-okužbo ali preiskovanci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi CMV-viremije v obdobju od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT.

dobju od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT.

N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Preskušanje P002: Odrasli CMV-seronegativni prejemniki presajene ledvice od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-]

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-bolezni pri prejemnikih presajene ledvice so učinkovitost letermovirja ovrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju neinferiornosti 3. faze (preskušanje P002) pri odraslih prejemnikih presajene ledvice z velikim tveganjem [D+/R-]. Preiskovance so randomizirali (1:1) na prejemanje letermovirja ali valganciklovirja. Letermovir je bil uporabljen sočasno z aciklovirjem. Valganciklovir je bil uporabljen sočasno s placebom aciklovirja. Randomizacija je bila stratificirana glede na uporabo ali neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo. Zdravljenje z letermovirjem ali valganciklovirjem so uvedli med 0. in 7. dnem po presaditvi ledvice in se je nadaljevalo do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi. Preiskovance so spremljali do 52. tedna po presaditvi.

Med 589 zdravljenimi preiskovanci je 292 preiskovancev prejelo letermovir in 297 preiskovancev pa valganciklovir. Mediana starosti je bila 51 let (v razponu od 18 do 82 let), 72 % preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 2 % Azijcev, 9 % črncev, 17 % pa Latinoameričanov; 60 % preiskovancev je prejelo ledvico umrlega darovalca. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili prirojena cistična bolezen ledvic (17 %), hipertenzija (16 %) in sladkorna bolezen/diabetična nefropatija (14 %).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti preskušanja P002 je bila pojavnost CMV-bolezni (pojav prizadetosti organov s CMV ali CMV-sindrom, potrjeno s strani neodvisnega odbora za presojo) do 52. tedna po presaditvi. Uporabljen je bil pristop opazovanega neuspeha, pri čemer kot neuspeh niso bili obravnavani preiskovanci, ki so iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili sodelovanje v študiji ali pri katerih so manjkali podatki za časovno točko.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala neinferiornost letermovirja v primerjavi z valganciklovirjem, kot je prikazano v preglednici 6.

Preglednica 6: P002: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih presajene ledvice (pristop opazovanega neuspeha, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 289) n (%)	valganciklovir (N = 297) n (%)
CMV-bolezen* do 52. tedna	30 (10,4)	35 (11,8)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-valganciklovir) [†] razlika (95 % IZ)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Primeri CMV-bolezni potrjeni iz strani neodvisnega odbora za presojo.

[†] 95 % intervali zaupanja za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (uporaba/neuporaba močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo).

[‡] Na podlagi 10 % meje neinferiornosti je letermovir neinferoren valganciklovirju.

Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop opazovanega neuspeha. V pristopu opazovanega neuspeha kot neuspeh niso bili obravnavani udeleženci, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji zaradi kakršnega koli razloga.

Opomba: Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z letermovirjem, so za profilakso okužbe z virusom herpes simpleks (HSV) in virusom varicella zoster (VZV) prejeli aciklovir. Preiskovanci, ki so bili randomizirani v skupino z valganciklovirjem, so prejeli placebo aciklovirja.

N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.

n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.

Učinkovitost je bila primerljiva v vseh podskupinah, vključno s spolom, starostjo, raso, regijo in uporabo/neuporabo močno citolitične antilimfocitne imunoterapije med indukcijo.

Pediatrična populacija

P030: Pediatrični prejemniki alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Za ovrednotenje profilakse z letermovirjem za preprečevanje okužbe s CMV ali CMV-bolezni pri pediatričnih prejemnikih presadka so učinkovitost letermovirja ocenili v multicentričnem, odprtem preskušanju faze 2b z eno samo skupino (P030) pri pediatričnih prejemnikih alogenske HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uvedeno po HSCT (od 0. do 28. dne po HSCT), njegova uporaba pa se je nadaljevala do 14. tedna po HSCT. Raziskovano zdravilo je bilo uporabljeno ali peroralno ali intravensko, odmerek letermovirja pa je bil odvisen od starosti, telesne mase in formulacije.

Od 63 zdravljenih preiskovancev je bilo 8 starih od 0 do manj kot 2 leti, 27 od 2 do manj kot 12 let in 28 od 12 do manj kot 18 let. Izhodiščno je 87 % preiskovancev prejemalo mieloablativen režim, 67 % jih je prejemalo ciklosporin, 27 % pa takrolimus. Najpogostejša primarna razloga za presaditev sta bila akutna mieloična levkemija (18 %) in aplastična anemija (10 %) v celotni populaciji ter kombinirana imunska pomanjkljivost (37,5 %) in družinska hemofagocitna limfohistiocitoza (25,0 %) pri otrocih, mlajših od 2 let.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti

Opazovani dogodki učinkovitosti so bili v P030 sekundarni in so vključevali pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV do 14. tedna po HSCT in do 24. tedna po HSCT. Klinično pomembna okužba s CMV je bila opredeljena ali kot pojav CMV-bolezni končnega organa ali uvedba PET proti CMV na podlagi dokazane viremije CMV in kliničnega stanja preiskovanca. Pojavnost klinično pomembne okužbe s CMV je bila do 14. tedna po HSCT 7,1 % in do 24. tedna po HSCT 10,7 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih odraslih preiskovancih so farmakokinetiko letermovirja raziskali pri peroralni in intravenski uporabi. Izpostavljenost letermovirju se je tako pri peroralni kot intravenski uporabi povečevala več kot sorazmerno z odmerkom. Mehanizem je verjetno zasičenost/avtoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetiko letermovirja so raziskali tudi pri peroralni in intravenski uporabi pri odraslih prejemnikih HSCT (glejte preglednico 7) in pri pediatričnih prejemnikih HSCT (glejte preglednici 9 in 10) ter pri peroralni uporabi pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (glejte preglednico 8).

Zdravi odrasli preiskovanci

Pri peroralni uporabi letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan je geometrična srednja vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 71 500 ng•h/ml, geometrična srednja vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13 000 ng/ml.

Letermovir je dosegel stanje dinamičnega ravnovesja v 9 do 10 dneh, z razmerjem kopičenja 1,2 za vrednost AUC in 1 za vrednost C_{max} .

Odrasli prejemniki HSCT

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P001 3. faze (glejte preglednico 7). Razlike v izpostavljenosti med shemami zdravljenja niso klinično pomembne, učinkovitost pa je bila konsistentna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P001.

Preglednica 7: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih HSCT

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	34 400 (16 900; 73 700)

480 mg intravensko, brez ciklosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravensko, s ciklosporinom	70 300 (46 200; 106 000)
* Populacijsko <i>post-hoc</i> predvidevanje iz analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze	

Odrasli prejemniki presajene ledvice

Vrednost AUC letermovirja so ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov preskušanja P002 3. faze (glejte preglednico 8). Učinkovitost je bila dosledna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P002.

Preglednica 8: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri odraslih prejemnikih presajene ledvice

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	57 700 (26 900; 135 000)
* Mediane vrednosti in 90 % napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela z interindividualno variabilnostjo iz 3. faze. Opomba: Farmakokinetike letermovirja po intravenski uporabi pri prejemnikih presajene ledvice niso raziskali, vendar je predvidena vrednost AUC po intravenski uporabi podobna z modelom predvideni vrednosti AUC po intravenski uporabi pri prejemnikih HSCT (glejte preglednico 7).	

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih je bila absorpcija letermovirja hitra, mediana časa do največje plazemske koncentracije (T_{max}) je znašala 1,5 do 3,0 ure, upadanje pa je bilo dvofazno. Pri odraslih prejemnikih HSCT je ocenjena biološka uporabnost letermovirja pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 35 %. Interindividualna variabilnost biološke uporabnosti je bila ocenjena na približno 37 %. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 60 %.

Vpliv ciklosporina

Pri odraslih prejemnikih HSCT se je pri sočasni uporabi ciklosporina zaradi zaviranja OATP1B plazemska koncentracija letermovirja povečala. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri bolnikih pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 240 mg enkrat na dan skupaj s ciklosporinom znašala približno 85 %.

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavje 4.2). Če se letermovir, ki se uporablja peroralno, pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg uporablja sočasno s ciklosporinom, je odmerek treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hrane

Pri zdravih odraslih preiskovancih peroralna uporaba letermovirja v obliki tablete v enkratnem odmerku 480 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivala na celokupno izpostavljenost (AUC), največje koncentracije (C_{max}) letermovirja pa so se povečale za približno 30 %. Letermovir v obliki tablet se lahko peroralno uporablja skupaj s hrano ali brez nje, tako kot so ga uporabljali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih odraslih preiskovancih je peroralna uporaba enkratnega odmerka 240 mg letermovirja v zrnih z mehko hrano (puding ali jabolčna kaša) povzročila približno 13 % in 20 % povečanje

celokupne izpostavljenosti (AUC) in približno 25 % in 33 % povečanje največje koncentracije (C_{max}) letermovirja. Zrnca letermovirja se lahko uporabljajo z mehko hrano, tako kot so jih uporabljali v pediatričnem preskušanju (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi znaša 45,5 l.

Letermovir se v veliki meri (98,2 %) veže na človeške plazemske proteine, neodvisno od razpona koncentracije (3 do 100 mg/l), ovrednotenega *in vitro*. Pri manjših koncentracijah so opazili nekaj nasičenja. Količnik porazdelitve letermovirja med krvjo in plazmo je 0,56 in po vrednotenju *in vitro* ni odvisen od razpona koncentracije (0,1 do 10 mg/l).

V predkliničnih študijah porazdelitve se je letermovir porazdelil v organe in tkiva. Največje koncentracije so opazili v prebavilih, žolčnih izvodilih in jetrih, koncentracije v možganih pa so bile majhne.

Biotransformacija

Glavna z letermovirjem povezana komponenta v plazmi je nespremenjena učinkovina (96,6 %). V plazmi niso odkrili pomembnih presnovkov. Letermovir se deloma odstrani z glukuronidacijo preko UGT1A1/1A3.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas letermovirja pri zdravih odraslih preiskovancih po intravenski uporabi letermovirja v odmerku 480 mg znaša približno 12 ur. Glavni poti izločanja letermovirja sta izločanje v žolč in neposredna glukuronidacija. Proces vključuje jetrna vnosna prenašalca OATP1B1 in 3, ki mu sledi glukuronidacija, ki jo katalizira UGT1A1/3.

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni navidezni očistek letermovirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih prejemnikih HSCT po intravenski uporabi 480 mg odmerka znaša 4,84 l/uro. Interindividualna variabilnost očistka je bila ocenjena na 24,6 %.

Odstranjevanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega letermovirja se je z blatom izločilo 93,3 % radioaktivnosti. Večina letermovirja se je izločila v žolč v obliki nespremenjene učinkovine, manjši del (6 % odmerka) pa v blato v obliki presnovka acil-glukuronida. Acil-glukuronid je v blatu nestabilen. Izločanje letermovirja v urin je bilo zanemarljivo (< 2 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) za približno 81 % večja, pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) pa za 4-krat večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro jeter niso klinično pomembne.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic se pričakuje izrazito povečanje izpostavljenosti nevezanemu letermovirju (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Klinična študija pri populaciji z okvaro ledvic

Vrednost AUC nezvezanega letermovirja je bila pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) za približno 115 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) pa za približno 81 % večja kot pri zdravih odraslih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju zaradi zmerne ali hude okvare ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Preiskovancev s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Po presaditvi ledvice (preskušanje P002)

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je bila vrednost AUC letermovirja pri odraslih preiskovancih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 60 in < 90 ml/min) približno 12 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min, pri odraslih preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 in < 60 ml/min) približno 27 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min oziroma pri odraslih preiskovancih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/min) približno 35 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. ≥ 15 in < 30 ml/min) približno 35 % večja kot pri odraslih preiskovancih z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Telesna masa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso 80-100 kg za 18,7 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 67 kg. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri odraslih prejemnikih presajene ledvice (preskušanje P002) ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso nad 80 kg za 26 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 80 kg ali manj. Te razlike niso klinično pomembne.

Rasa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike pri zdravih odraslih preiskovancih ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri Azijcih za 33,2 % večja kot pri belcih. Ta razlika ni klinično pomembna.

Spol

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike se farmakokinetika letermovirja pri odraslih ženskah ne razlikuje od farmakokinetike pri moških.

Starejši bolniki

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike starost nima vpliva na farmakokinetiko letermovirja. Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

AUC letermovirja pri pediatričnih prejemnikih HSCT je bila ocenjena z analizo populacijske farmakokinetike na podlagi farmakokinetičnih podatkov, dobljenih v študiji P030 (glejte preglednici 9 in 10). Izpostavljenosti pediatričnih prejemnikov HSCT glede na razpone telesne mase so znotraj razpona izpostavljenosti, doseženih pri referenčnih izpostavljenostih odraslih prejemnikov HSCT (glejte preglednico 7).

Preglednica 9: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po peroralni uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	peroralni odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval)*	peroralni odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg do manj kot 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg do manj kot 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

Preglednica 10: Vrednosti AUC letermovirja (ng•hr/ml) po intravenski uporabi pri pediatričnih prejemnikih HSCT

telesna masa	intravenski odmerek, brez ciklosporina	mediana (90 % napovedni interval) *	intravenski odmerek, s ciklosporinom	mediana (90 % napovedni interval)*
30 kg ali več	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg do manj kot 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg do manj kot 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)

* Mediane in 90-odstotni napovedni intervali temeljijo na simulacijah z uporabo modela populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s HSCT z interindividualno variabilnostjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ireverzibilno toksičnost za moda so opazili le pri podganah pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile ≥ 3 -krat večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Značilnosti tega toksičnega učinka so bile degeneracija semenskih tubulov in oligospermija ter celični debris v obmodkih ob sočasnem zmanjšanju mase mod in obmodkov. Pri podganah toksičnosti za moda pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile podobne kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, niso ugotovili. Toksičnosti za moda niso opazili niti pri miših niti pri opicah pri največjih raziskovanih odmerkih pri izpostavljenostih, ki so bile do 4-krat (miši) in 2-krat (opice) večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Pomen tega za človeka ni znan.

Kancerogenost

Šestmesečna peroralna študija kancerogenosti pri transgenih RasH2 miših (Tg.RasH2) ni pokazala za človeka pomembne tumorigenosti do največjih raziskovanih odmerkov, tj. 150 mg/kg/dan pri samcih in 300 mg/kg/dan pri samicah. rkov, tj. 150 mg/kg/dan pri samcih in 300 mg/kg/dan pri samicah.

Mutagenost

Letermovir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključujoč preizkus mutagenosti na mikrobih, preizkus kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter mikrojedrno študijo pri miših *in vivo*.

Sposobnost razmnoževanja

Plodnost

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah niso ugotovili vpliva letermovirja na plodnost samic. Pri samcih podgan so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC ≥ 3 -krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, opazili zmanjšano koncentracijo semenčic, zmanjšano gibljivost semenčic in zmanjšano plodnost (glejte Splošna toksičnost).

Pri opicah, ki so prejemale letermovir, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC približno 2-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, na osnovi histopatološkega vrednotenja, meritve velikosti mod, analize hormonov v krvi (folikle stimulirajoči hormon, inhibin B in testosteron) in vrednotenja sperme (število semenčic, gibljivost in morfologija) niso ugotovili znakov toksičnosti za moda.

Razvoj

Pri podganah so toksičnost za samice (vključno s počasnejšim pridobivanjem telesne mase) opazili pri odmerku 250 mg/kg/dan (približno 11-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili manjšo telesno maso plodov z zapoznelo osifikacijo, rahlo edematozne plodove in večjo pojavnost skrajšane popkovnice ter variacij in malformacij vretenc, reber in medenice. Pri odmerku 50 mg/kg/dan (približno 2,5-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili učinkov pri samicah ali učinkov na razvoj.

Pri kuncih so toksičnost za samice (vključno z umrljivostjo in splavi) opazili pri odmerku 225 mg/kg/dan (približno 2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili večjo pojavnost malformacij in variacij vretenc in reber.

V študiji pre- in post-natalnega razvoja so breje podgane prejemale letermovir peroralno. Škodljivih vplivov na razvoj do največje raziskane izpostavljenosti (2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice iz polietilentereftalata (PET)/alumijske folije/linearnega polietilena majhne gostote (LLDPE) Ena škatla vsebuje 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava

Zrnca zdravila PREVYMIS se dajejo peroralno, zmešana z mehko hrano, ali po nazogastrični (NG) ali gastrični (G) sondi.

Priprava in dajanje v mešanici z mehko hrano

Za podrobnosti o pripravi in dajanju zrnca zdravila PREVYMIS, zmešana z mehko hrano, glejte

Navodila za uporabo.

- Zrnca zdravila PREVYMIS ne drobite in ne žvečite.
- Potresite zrnca zdravila PREVYMIS na 1 do 3 čajne žličke mehke hrane, ki je sobne temperature ali ima temperaturo nižjo od sobne. Ne uporabljajte vroče hrane. Primera mehke hrane sta jabolčna kaša ali jogurt.
- Zrnca zdravila PREVYMIS zmešajte z mehko hrano.
- Celotno mešanico uporabite v 10 minutah po premešanju zrnca zdravila PREVYMIS z mehko hrano.

Priprava in dajanje po NG-sondi ali G-sondi

Glejte **Navodila za uporabo**, preglednico 11 (NG-sonda) in preglednico 12 (G-sonda), za podrobnosti o pripravi in dajanju zrnca zdravila PREVYMIS po nazogastrični ali gastrični sondi.

- Z brizgo odmerite začetno količino tekočine sobne temperature (mleko, jabolčni sok, formula ali voda) v posodico za zdravilo. Če zrnca zdravila PREVYMIS uporabljate po G-sondi, jih ne mešajte z vodo. Zrnca zdravila PREVYMIS ne mešajte z vročimi ali hladnimi tekočinami (iz hladilnika).
- Zrnca zdravila PREVYMIS vsujte v tekočino v posodici za zdravilo.
- Počakajte 10 minut. Posodice za zdravilo ne stresajte in ne vrtite. Zrnca zdravila PREVYMIS se ne bodo raztopila, temveč se bodo zmešala ali razpadla.
- Mešanico premešajte z brizgo. Dajte celotno mešanico tako, da uporabite brizgo in NG- ali G-sondo.
- Z brizgo odmerite za izpiranje namenjeno količino tekočine sobne temperature (mleko, jabolčni sok, formula ali voda) v posodico za zdravilo. Če dajete zdravilo PREVYMIS po gastrični sondi, posodice za zdravilo ne izpirajte z vodo.
- Mešanico premešajte z brizgo. Z brizgo dajte celotno izprano mešanico po NG- ali G-sondi.
- Izperite NG- ali G-sondo s količino vode, ki jo priporoča proizvajalec.

Preglednica 11: Priporočila za uporabo zrnc zdravila PREVYMIS v vrečici po NG-sondi

odmerek	NG-sonda*	vrsta tekočine	vrsta brizge [†]	vsebnik za mešanje	začetni volumen (ml)	volumen za izpiranje (ml)
120 mg do 480 mg	katera koli NG-sonda ≥ 8 Fr	mleko, jabolčni sok, formula ali voda	ustrezno velika brizga ENFit ali brizga s katetrsko konico	posodica za zdravilo	15	15
40 mg do 80 mg	NG-sonda PUR 5 Fr ali katera koli NG-sonda ≥ 6 Fr				3	2

* Fr = French; PUR = poliuretan
[†] Pri brizgi ENFit je potrebna medicinska slamica (z veliko odprtino) za pomoč pri odvzemu mešanice iz posodice za zdravilo.

Preglednica 12: Priporočila za uporabo zrnc zdravila PREVYMIS v vrečici po G-sondi

odmerek	G-sonda*	vrsta tekočine	vrsta brizge [†]	vsebnik za mešanje	začetni volumen (ml)	volumen za izpiranje (ml)
120 mg do 480 mg	katera koli G-sonda	mleko, jabolčni sok ali formula	ustrezno velika brizga ENFit ali brizga s katetrsko konico	posodica za zdravilo	15	15
40 mg do 80 mg	katera koli G-sonda 12 Fr				3	2

* Fr = French
[†] Pri brizgi ENFit je potrebna medicinska slamica (z veliko odprtino) kot pomoč pri odvzemu mešanice iz posodice za zdravilo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2018
 Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 240 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo z malo vode.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 240 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

pretisni omot za 240 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg tablete
letermovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 480 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 480 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo z malo vode.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 480 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

pretisni omot za 480 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg tablete
letermovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 12 ml viala vsebuje 240 mg letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in ciklodekstrin.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju, **infundirati se mora skozi linijski filter**
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka za vialo za 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 240 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., **infundirati se mora skozi linijski filter**

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 ml viala vsebuje 480 mg letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in ciklodekstrin.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju, **infundirati se mora skozi linijski filter**
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka za vialo za 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 480 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., **infundirati se mora skozi linijski filter**

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za 20 mg zrnca v vrečici

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 20 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 20 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Vrečica za 20 mg zrnca

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 20 mg zrnca
letermovir

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za 120 mg zrnca v vrečici

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 120 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečicah

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo in navodila za uporabo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 120 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Vrečica za 120 mg zrnca

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 120 mg zrnca
letermovir

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete letermovir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS
3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PREVYMIS je protivirusno zdravilo na recept, ki vsebuje učinkovino letermovir.

Zdravilo PREVYMIS je zdravilo za:

- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 15 kg, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga)
- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 40 kg, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev ledvice.

Zdravilo pomaga preprečiti, da bi zboleli zaradi CMV ("citomegalovirusa").

CMV je virus. Pri večini ljudi CMV ne povzroča škode. Če pa vaš imunski sistem po opravljeni presaditvi matičnih celic ali presaditvi ledvice oslabi, se tveganje za razvoj bolezni zaradi CMV lahko poveča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS

Ne jemljite zdravila PREVYMIS:

- če ste alergični na letermovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - pimozid – uporablja se pri Tourettovem sindromu,
 - alkaloida ergot (kot sta ergotamin ali dihidroergotamin) – uporabljajo se pri migrenskih glavobolih,
- če jemljete naslednji rastlinski pripravek:
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Ne jemljite zdravila PREVYMIS, če se kar koli od navedenega zgoraj nanaša na vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila PREVYMIS posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- dabigatran – uporablja se za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri zvišanem holesterolu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če jemljete tudi zdravilo proti zvišanem holesterolu (glejte seznam zdravil v poglavju "Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS spodaj"), morate nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri vas pojavi nepojasnjena bolečina v mišicah, še posebej, če se slabo počutite in imate zvišano telesno temperaturo. Morda bo potrebno zamenjati zdravilo oziroma spremeniti odmere. Prosimo, glejte tudi Navodilo za uporabo drugega zdravila za dodatne informacije.

Za spremljanje naslednjih zdravil bo zdravnik morda moral opraviti dodatne krvne preiskave:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo PREVYMIS ni namenjeno za uporabo pri otrocih s telesno maso manj kot 5 kg, pri katerih so opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga), ali pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg, pri katerih so opravili presaditev ledvice. Zdravilo PREVYMIS v teh skupinah bolnikov ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo PREVYMIS namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila PREVYMIS. Zdravnik ali farmacevt vam bosta povedala, če je zdravilo PREVYMIS varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS (glejte seznam pod naslovom "Ne jemljite zdravila PREVYMIS:").

Obstajajo tudi dodatna zdravila, ki jih **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS in ciklosporinom (glejte seznam pod naslovom "Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:").

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravnik bo zdravila morda moral zamenjati ali spremeniti njihov odmerek:

- alfentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- fentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- kinidin – uporablja se pri motnjah srčnega ritma,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – uporabljajo se za preprečevanje zavrnitve presadka,
- vorikonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri visokem holesterolu,
- gliburid, repaglinid – uporabljata se pri visokem krvnem sladkorju,
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporablja se pri krčih ali epileptičnih napadih,
- dabigatran, varfarin – uporabljata se za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo,
- amiodaron – uporablja se pri zdravljenju nepravilnega bitja srca,
- peroralni steroidni kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti,
- omeprazol, pantoprazol – uporabljata se pri razjedah želodca in drugih težavah z želodcem,
- nafcilin - uporablja se pri bakterijskih okužbah,
- rifabutin, rifampicin - uporabljata se pri okužbah z mikobakterijami,
- tioridazin - uporablja se pri psihiatričnih motnjah,
- bosentan - uporablja se pri visokem krvnem tlaku v žilah pljuč,
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - uporabljajo se pri okužbi s HIV,

- modafinil - uporablja se za vzdrževanje budnosti.

Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom PREVYMIS.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila PREVYMIS med nosečnostjo ni priporočljiva. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni bila raziskana in ni znano, če lahko zdravilo PREVYMIS škoduje otroku, če ga jemljete med nosečnostjo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, o tem obvestite zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila PREVYMIS dojenje ni priporočljivo. Ni znano, ali se zdravilo PREVYMIS izloča v materino mleko in se tako prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki” v nadaljevanju). Nekateri bolniki so med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS poročali o utrujenosti ali vrtoglavici (občutku vrtenja). V primeru pojava katerega koli od teh učinkov ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler učinek ne mine.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen odmerek zdravila vzeti

Vaš odmerek zdravila PREVYMIS je odvisen od vaše telesne mase in od tega, ali jemljete tudi ciklosporin. Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet morate vzeti.

- Zdravilo PREVYMIS jemljite po navodilih enkrat na dan.
- Zdravilo PREVYMIS vzemite vsak dan ob istem času.
- Vzemite ga skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeni peroralni odmerki zdravila PREVYMIS so prikazani v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila PREVYMIS filmsko obložene tablete brez ciklosporina

telesna masa	dnevni peroralni odmerek zdravila PREVYMIS	število tablet zdravila PREVYMIS enkrat na dan
30 kg ali več	480 mg	ena 480-mg tableta ali dve 240-mg tableti
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	ena 240-mg tableta

Preglednica 2: Priporočeni odmerki zdravila PREVYMIS filmsko obložene tablete s ciklosporinom

telesna masa	dnevni peroralni odmerek zdravila PREVYMIS	število tablet zdravila PREVYMIS enkrat na dan
30 kg ali več	240 mg	ena 240-mg tableta
15 kg do manj kot 30 kg	120 mg	glejte navodilo za uporabo zdravila PREVYMIS zrnca v vrečici

Kako jemati zdravilo

- Tableto pogoltnite celo z malo vode. Tablete ne lomite, drobite ali žvečite, ker ti načini niso raziskani.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PREVYMIS

Zelo pomembno je, da odmerka zdravila PREVYMIS ne pozabite vzeti ali ga izpustite.

- Če ste odmerek pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite. Vzemite le naslednji odmerek zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila PREVYMIS, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pazite, da vam zdravila PREVYMIS ne zmanjka. Tako boste imeli najboljše možnosti, da vam zdravilo po presaditvi matičnih celic ali presaditvi ledvice prepreči bolezen zaradi CMV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – med znaki so lahko piskajoče dihanje, težko dihanje, izpuščaji ali koprivnica, srbenje, otekanje
- izguba apetita
- spremembe čuta za okušanje
- glavobol
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečina v trebuhu
- nepravilnosti, ugotovljene pri laboratorijskih preiskavah za oceno delovanja jeter (tj. zvišane ravni jetrnih encimov)
- mišični krči
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- občutek hude utrujenosti

- otekanje rok in nog

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PREVYMIS

Učinkovina je letermovir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja ali 480 mg letermovirja.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), povidon (E1201), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (le v 480 mg tabletah) (E172), karnauba vosek (E903). Glejte poglavje 2 “Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo” in “Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij”.

Izgled zdravila PREVYMIS in vsebina pakiranja

PREVYMIS 240 mg filmsko obložena tableta (“tableta”) je rumena, ovalna tableta z vtisnjeno oznako “591” na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete. Tableta je 16,5 mm dolga in 8,5 mm široka.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložena tableta (“tableta”) je roza, ovalna, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako “595” na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete. Tableta je 21,2 mm dolga in 10,3 mm široka.

28x1 tablet je pakiranih v škatlo, ki vsebuje perforirane pretisne omote za enkratni odmerek iz poliamida/aluminija/PVC – aluminija (skupaj 28 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo za uporabo

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje letermovir

Preden boste prejeli zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PREVYMIS
3. Kako se uporablja zdravilo PREVYMIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PREVYMIS je protivirusno zdravilo (na recept), ki vsebuje učinkovino letermovir.

Zdravilo PREVYMIS je zdravilo za:

- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 5 kg, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga).
- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 40 kg, pri katerih so pred kratim opravili presaditev ledvice.

Zdravilo pomaga preprečiti, da bi zboleli zaradi CMV ("citomegalovirusa").

CMV je virus. Pri večini ljudi CMV ne povzroča škode. Če pa vaš imunski sistem po opravljeni presaditvi matičnih celic ali presaditvi ledvice oslabi, se tveganje za razvoj bolezni zaradi CMV lahko poveča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PREVYMIS

Zdravila PREVYMIS ne smete prejeti:

- če ste alergični na letermovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - pimozid – uporablja se pri Tourettovem sindromu,
 - alkaloida ergot (kot sta ergotamin ali dihidroergotamin) – uporabljajo se pri migrenskih glavobolih,
- če jemljete naslednji rastlinski pripravek:
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Če se kar koli od navedenega zgoraj nanaša na vas, zdravila PREVYMIS ne smete prejeti. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro preden prejmete zdravilo PREVYMIS.

Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- dabigatran – uporablja se za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri zvišanem holesterolu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če jemljete tudi zdravilo proti zvišanem holesterolu (glejte seznam zdravil v poglavju "Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS spodaj"), morate nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri vas pojavi nepojasnjena bolečina v mišicah, še posebej, če se slabo počutite in imate zvišano telesno temperaturo. Morda bo potrebno zamenjati zdravilo oziroma spremeniti odmere. Prosimo, glejte tudi Navodilo za uporabo drugega zdravila za dodatne informacije.

Za spremljanje naslednjih zdravil bo zdravnik morda moral opraviti dodatne krvne preiskave:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo PREVYMIS ni namenjeno za uporabo pri otrocih s telesno maso manj kot 5 kg, pri katerih so opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga), ali pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg, pri katerih so opravili presaditev ledvice. Zdravilo PREVYMIS v teh skupinah bolnikov ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo PREVYMIS namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila PREVYMIS. Zdravnik ali farmacevt vam bosta povedala, če je zdravilo PREVYMIS varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS (glejte seznam pod naslovom "Zdravila PREVYMIS ne smete prejeti:").

Obstajajo tudi dodatna zdravila, ki jih **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS in ciklosporinom (glejte seznam pod naslovom "Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:").

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravnik bo zdravila morda moral zamenjati ali spremeniti njihov odmerek:

- alfentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- fentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- kinidin – uporablja se pri motnjah srčnega ritma,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – uporabljajo se za preprečevanje zavrnitve presadka,
- vorikonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri visokem holesterolu,
- gliburid, repaglinid – uporabljata se pri visokem krvnem sladkorju,
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporablja se pri krčih ali epileptičnih napadih,
- dabigatran, varfarin – uporabljata se za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo,
- amiodaron – uporablja se pri zdravljenju nepravilnega bitja srca,
- peroralni steroidni kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti,
- omeprazol, pantoprazol – uporabljata se pri razjedah želodca in drugih težavah z želodcem,
- nafcilin - uporablja se pri bakterijskih okužbah,
- rifabutin, rifampicin - uporabljata se pri okužbah z mikobakterijami,
- tioridazin - uporablja se pri psihiatričnih motnjah,
- bosentan - uporablja se pri visokem krvnem tlaku v žilah pljuč,
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - uporabljajo se pri okužbi s HIV,
- modafinil - uporablja se za vzdrževanje budnosti.

Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom PREVYMIS.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila PREVYMIS med nosečnostjo ni priporočljiva. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni bila raziskana in ni znano, če lahko zdravilo PREVYMIS škoduje otroku, če ga jemljete med nosečnostjo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, o tem obvestite zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila PREVYMIS dojenje ni priporočljivo. Ni znano, ali se zdravilo PREVYMIS izloča v materino mleko in se tako prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki v nadaljevanju). Nekateri bolniki so med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS poročali o utrujenosti ali vrtoglavici (občutku vrtenja). V primeru pojava katerega koli od teh učinkov ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler učinek ne mine.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij. Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ena 240 mg viala vsebuje 23 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To ustreza 1,15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Ena 480 mg viala vsebuje 46 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To ustreza 2,30 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje ciklodekstrin

En 40-mg odmerek tega zdravila vsebuje 300 mg ciklodekstrina.

En 60-mg odmerek tega zdravila vsebuje 450 mg ciklodekstrina.

En 120-mg odmerek tega zdravila vsebuje 900 mg ciklodekstrina.

En 240-mg odmerek tega zdravila vsebuje 1800 mg ciklodekstrina.

En 480-mg odmerek tega zdravila vsebuje 3600 mg ciklodekstrina.

Če imate bolezen ledvic, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

3. Kako se uporablja zdravilo PREVYMIS

Vaš odmerek zdravila PREVYMIS je odvisen od vaše telesne mase in od tega, ali jemljete tudi ciklosporin. Zdravnik vam bo določil pravi odmerek zdravila PREVYMIS.

Zdravilo PREVYMIS boste prejeli v obliki infuzije (kapljic) v veno, ki bo trajala približno 1 uro. Zdravilo PREVYMIS boste prejeli enkrat na dan.

Priporočeni intravenski odmerki zdravila PREVYMIS so navedeni v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje (s ciklosporinom ali brez njega)

telesna masa	dnevni intravenski odmerek brez ciklosporina	dnevni intravenski odmerek s ciklosporinom
30 kg ali več	480 mg	240 mg
telesna masa	dnevni intravenski odmerek s ciklosporinom ali brez njega	

15 kg do manj kot 30 kg	120 mg
7,5 kg do manj kot 15 kg	60 mg
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg

Če ste prejeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli

Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila PREVYMIS, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če niste prejeli predvidenega odmerka zdravila PREVYMIS

Zelo pomembno je, da ne izpustite ali pozabite nobenega odmerka zdravila PREVYMIS.

- Če ste pozabili na dogovorjeni termin za prejem zdravila PREVYMIS, nemudoma pokličite zdravnika in se dogovorite za nov termin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – med znaki so lahko piskajoče dihanje, težko dihanje, izpuščaj ali koprivnica, srbenje, otekanje
- izguba apetita
- spremembe čuta za okušanje
- glavobol
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečina v trebuhu
- nepravilnosti, ugotovljene pri laboratorijskih preiskavah za oceno delovanja jeter (tj. zvišane ravni jetrnih encimov)
- mišični krči
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- občutek hude utrujenosti
- otekanje rok in nog

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur pri temperaturi 25 °C in 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Neporabljeno raztopino za infundiranje je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PREVYMIS

Učinkovina je letermovir. Ena viala vsebuje 240 mg ali 480 mg letermovirja. En ml koncentrata vsebuje 20 mg.

Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije. Glejte poglavje 2 “Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij” in “Zdravilo PREVYMIS vsebuje ciklodekstrin”.

Izgled zdravila PREVYMIS in vsebina pakiranja

Zdravilo PREVYMIS 240 mg in 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna tekočina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. 240 mg in 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v prozorni stekleni viali. Ena viala je pakirana v škatlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za aplikacijo zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje

Viale zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje so namenjene le za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo zavrzite.

Aplikacija skozi sterilen 0,2- ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Pri aplikaciji razredčene raztopine zdravila PREVYMIS je treba sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter uporabiti vedno, ne glede na to ali so ti delci zdravila v viali ali razredčeni raztopini vidni ali ne.

Priprava

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred intravensko uporabo razredčiti.

- Pred redčenjem vsebino vial pregledajte glede spremembe barve in prisotnosti delcev. Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila.
- Če je raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, vial ne uporabite.
- Zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ne uporabljajte z infuzijskimi vrečkami ali materiali infuzijskih kompletov, ki vsebujejo poliuretan ali plastifikator dietilheksilftalat (DEHP). Materiali, ki ne vsebujejo ftalatov, ne vsebujejo niti DEHP.
- Viale zdravila PREVYMIS ne stresajte.
- Za **odmerek 480 mg ali 240 mg** vsebino ene vial z enkratnim odmerkom (bodisi 12 ml (odmerek 240 mg) bodisi 24 ml (odmerek 480 mg)) zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje dodajte v 250 ml napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9 % natrijev klorid ali 5 % glukoze, in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte. Če vsebino vial dodate v 250-ml infuzijsko vrečo z vehiklom, je končna koncentracija letermovirja 0,9 mg/ml (za odmerek 240 mg) in 1,8 mg/ml (za odmerek 480 mg).
Za **odmerek 120 mg ali 60 mg** pripravite zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje v skladu s preglednico 1, spodaj, v 0,9 % raztopini (9 mg/ml) natrijevega klorida ali 5 % raztopini glukoze in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
Za **odmerek 40 mg** pripravite zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje v skladu s preglednico 2, spodaj, v 0,9 % raztopini (9 mg/ml) natrijevega klorida ali 5 % raztopini glukoze in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Preglednica 1: Priprava raztopine za infundiranje zdravila PREVYMIS za odmerek 120 mg ali 60 mg

intravenski odmerek	volumen koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila PREVYMIS 20 mg/ml	končni volumen za infundiranje	končna koncentracija letermovirja
120 mg	6 ml 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Preglednica 2: Priprava raztopine za infundiranje zdravila PREVYMIS za odmerek 40 mg

intravenski odmerek	volumen razredčenja zdravila PREVYMIS 2 mg/ml (1:10)*	končni volumen za infundiranje	končna koncentracija letermovirja
40 mg	20 ml 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml
* Za pripravo razredčenja zdravila PREVYMIS 2 mg/ml dodajte 5 ml zdravila PREVYMIS koncentrata za raztopino za infundiranje 20 mg/ml iz vial v 45 ml vehikla (0,9 % raztopina (9 mg/ml) natrijevega klorida ali 5 % raztopina glukoze) in previdno premešajte.			

- Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS je bistra in brezbarvna do rumena. Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na kakovost zdravila. Razredčeno raztopino morate pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je razredčena raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, jo zavrzite.

Aplikacija

- Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS se mora aplicirati skozi sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.
- Razredčene raztopine ne aplicirajte skozi noben drug filter, razen skozi sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.
- Aplicirajte le v obliki intravenske infuzije.
- Po redčenju zdravilo PREVYMIS aplicirajte v obliki intravenske infuzije preko perifernega ali centralnega venskega katetra. Celoten čas infundiranja mora znašati približno 60 minut. Infundirajte celotno vsebino infuzijske vrečke.

Kompatibilne intravenske raztopine in druga zdravila

- Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je kompatibilno z 0,9 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze.
- Kompatibilna zdravila so navedena v nadaljevanju.
- Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v nadaljevanju.
- Zdravila PREVYMIS se ne sme aplicirati sočasno preko iste intravenske linije (ali kanile) z drugimi zdravili in kombinacijami vehiklov, razen tistimi, ki so navedeni v nadaljevanju.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 0,9 % natrijevem kloridu

- | | |
|---|---------------------|
| • natrijev ampicilinat | • flukonazol |
| • natrijev ampicilinat/natrijev sulbaktamat | • humani insulin |
| • antitimocitni globulin | • magnezijev sulfat |
| • kaspofungin | • metotreksat |
| • daptomicin | • mikafungin |
| • fentaniljev citrat | |

*Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 5 % glukozi.

- amfotericin B (lipidni kompleks)[†]
- anidulafungin
- natrijev cefazolinat
- ceftarolin
- natrijev ceftriaksonat
- doripenem
- famotidin
- folna kislina
- natrijev ganciklovir
- hidrokortizon natrijev sukcinat
- morfinijev sulfat
- noradrenalinijev bitartrat
- natrijev pantoprazolat
- kalijev klorid
- kalijev fosfat
- takrolimus
- telavancin
- tigeciklin

* Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

[†] Amfotericin B (lipidni kompleks) je kompatibilen z zdravilom PREVYMIS, amfotericin B (liposomski) pa ni kompatibilen (glejte poglavje 6.2).

Kompatibilni materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS je kompatibilno z naslednjimi materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov. Infuzijskih vrečk ali infuzijskih kompletov iz materialov, ki niso navedeni v nadaljevanju, ne smete uporabljati.

Materiali infuzijskih vrečk

polivinilklorid (PVC), etilen-vinil acetat (EVA) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

Materiali infuzijskih kompletov

PVC, polietilen (PE), polibutadien (PBD), silikonska guma (SR), stiren-butadienski kopolimer (SBC), stiren-butadien-stirenski kopolimer (SBS), polistiren (PS)

Plastifikatorji

Tris-(2-etilheksil)-trimelitat (TOTM), butil-benzilftalat (BBP)

Katetri

radiopačni poliuretan

Inkompatibilna zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno inkompatibilno z amiodaronijevim kloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimijevim kloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemijevim kloridom, filgrastimom, gentamicinijevim sulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamijevim kloridom, mofetilmikofenolat kloridom, ondansetronom in palonosetronom.

Inkompatibilne infuzijske vrečke in materiali infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ni kompatibilno s plastifikatorji iz dietilheksilftalata (DEHP) in s sistemi za intravensko dajanje, ki vsebujejo poliuretan.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici letermovir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS
3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PREVYMIS je protivirusno zdravilo na recept, ki vsebuje učinkovino letermovir.

Zdravilo PREVYMIS je zdravilo za:

- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 5 kg, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga)
- odrasle in otroke s telesno maso vsaj 40 kg, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev ledvice.

Zdravilo pomaga preprečiti, da bi zboleli zaradi CMV ("citomegalovirusa").

CMV je virus. Pri večini ljudi CMV ne povzroča škode. Če pa vaš imunski sistem po opravljeni presaditvi matičnih celic ali presaditvi ledvice oslabi, se tveganje za razvoj bolezni zaradi CMV lahko poveča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS

Ne jemljite zdravila PREVYMIS:

- če ste alergični na letermovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - pimozid – uporablja se pri Tourettovem sindromu,
 - alkaloide ergot (kot sta ergotamin ali dihidroergotamin) – uporabljajo se pri migrenskih glavobolih,
- če jemljete naslednji rastlinski pripravek:
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Ne jemljite zdravila PREVYMIS, če se kar koli od navedenega zgoraj nanaša na vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila PREVYMIS posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- dabigatran – uporablja se za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri zvišanem holesterolu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če jemljete tudi zdravilo proti zvišanem holesterolu (glejte seznam zdravil v poglavju "Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS" spodaj), morate nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri vas pojavi nepojasnjena bolečina v mišicah, še posebej, če se slabo počutite in imate zvišano telesno temperaturo. Morda bo potrebno zamenjati zdravilo oziroma spremeniti odmere. Prosimo, glejte tudi Navodilo za uporabo drugega zdravila za dodatne informacije.

Za spremljanje naslednjih zdravil bo zdravnik morda moral opraviti dodatne krvne preiskave:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo PREVYMIS ni namenjeno za uporabo pri otrocih s telesno maso manj kot 5 kg, pri katerih so opravili presaditev matičnih celic (kostnega mozga), ali pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg, pri katerih so opravili presaditev ledvice. Zdravilo PREVYMIS v teh skupinah bolnikov ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo PREVYMIS namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila PREVYMIS. Zdravnik ali farmacevt vam bosta povedala, če je zdravilo PREVYMIS varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS (glejte seznam pod naslovom "Ne jemljite zdravila PREVYMIS:").

Obstajajo tudi dodatna zdravila, ki jih **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS in ciklosporinom (glejte seznam pod naslovom "Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:").

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravnik bo zdravila morda moral zamenjati ali spremeniti njihov odmerek:

- alfentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- fentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- kinidin – uporablja se pri motnjah srčnega ritma,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – uporabljajo se za preprečevanje zavrnitve presadka,
- vorikonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri visokem holesterolu,
- gliburid, repaglinid – uporabljata se pri visokem krvnem sladkorju,
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporablja se pri krčih ali epileptičnih napadih,
- dabigatran, varfarin – uporabljata se za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo,
- amiodaron – uporablja se pri zdravljenju nepravilnega bitja srca,
- peroralni steroidni kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti,
- omeprazol, pantoprazol – uporabljata se pri razjedah želodca in drugih težavah z želodcem,
- nafcilin - uporablja se pri bakterijskih okužbah,
- rifabutin, rifampicin - uporabljata se pri okužbah z mikobakterijami,
- tioridazin - uporablja se pri psihiatričnih motnjah,
- bosentan - uporablja se pri visokem krvnem tlaku v žilah pljuč,
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - uporabljajo se pri okužbi s HIV,

- modafinil - uporablja se za vzdrževanje budnosti.

Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom PREVYMIS.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila PREVYMIS med nosečnostjo ni priporočljiva. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni bila raziskana in ni znano, če lahko zdravilo PREVYMIS škoduje otroku, če ga jemljete med nosečnostjo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, o tem obvestite zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila PREVYMIS dojenje ni priporočljivo. Ni znano, ali se zdravilo PREVYMIS izloča v materino mleko in se tako prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki" v nadaljevanju). Nekateri bolniki so med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS poročali o utrujenosti ali vrtoglavici (občutku vrtenja). V primeru pojava katerega koli od teh učinkov ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler učinek ne mine.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen odmerek zdravila vzeti

Vaš odmerek zdravila PREVYMIS je odvisen od vaše telesne mase in od tega, ali jemljete tudi ciklosporin. Zdravnik vam bo povedal, koliko vrečic morate vzeti.

- Zdravilo PREVYMIS jemljite po navodilih enkrat na dan.

Priporočeni peroralni odmerki zdravila PREVYMIS so prikazani v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila PREVYMIS zrnca v vrečici brez ciklosporina

telesna masa	dnevni peroralni odmerek zdravila PREVYMIS	število vrečic zdravila PREVYMIS enkrat na dan
30 kg ali več	480 mg	štiri 120-mg vrečice
15 kg do manj kot 30 kg	240 mg	dve 120-mg vrečici
7,5 kg do manj kot 15 kg	120 mg	ena 120-mg vrečica
5 kg do manj kot 7,5 kg	80 mg	štiri 20-mg vrečice

Preglednica 2: Priporočeni odmerki zdravila PREVYMIS zrnca v vrečici s ciklosporinom

telesna masa	dnevni peroralni odmerek zdravila PREVYMIS	število vrečic zdravila PREVYMIS enkrat na dan
30 kg ali več	240 mg	dve 120-mg vrečici

15 kg do manj kot 30 kg	120 mg	ena 120-mg vrečica
7,5 do manj kot 15 kg	60 mg	tri 20-mg vrečice
5 kg do manj kot 7,5 kg	40 mg	dve 20-mg vrečici

Kako jemati zdravilo

- Za pravilen način priprave in jemanja odmerka zdravila PREVYMIS glejte **Navodila za uporabo**. Navodila za uporabo shranite in jih upoštevajte pri vsaki pripravi in jemanju zdravila.
- Če imate kakšna vprašanja o tem, kako jemati zdravilo PREVYMIS, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PREVYMIS

Zelo pomembno je, da odmerka zdravila PREVYMIS ne pozabite vzeti ali ga izpustite.

- Če ste odmerek pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite. Vzemite le naslednji odmerek zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila PREVYMIS, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če izpustite odmerek, ne vzamete celotnega odmerka ali nekaj zdravila izpljunete, se posvetujte z zdravnikom.
- Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pazite, da vam zdravila PREVYMIS ne zmanjka. Tako boste imeli najboljše možnosti, da vam zdravilo po presaditvi matičnih celic ali presaditvi ledvice prepreči bolezen zaradi CMV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – med znaki so lahko piskajoče dihanje, težko dihanje, izpuščaji ali koprivnica, srbenje, otekanje
- izguba apetita
- spremembe čuta za okušanje
- glavobol
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečina v trebuhu
- nepravilnosti, ugotovljene pri laboratorijskih preiskavah za oceno delovanja jeter (tj. zvišane ravni jetrnih encimov)
- mišični krči
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- občutek hude utrujenosti
- otekanje rok in nog

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PREVYMIS

Zdravilo PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici:

Učinkovina je letermovir. Ena vrečica vsebuje 20 mg letermovirja.

Zdravilo PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici:

Učinkovina je letermovir. Ena vrečica vsebuje 120 mg letermovirja.

Druge sestavine so: mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), povidon (E1201), koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b), laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Glejte poglavje 2 "Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo" in "Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij".

Izgled zdravila PREVYMIS in vsebina pakiranja

Zdravilo PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici so zrnca bež barve.

Zdravilo PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici so zrnca bež barve.

Zrnca so na voljo v vrečicah.

- velikost pakiranja: 30 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

UAB Merck Sharp & Dohme
Тел. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Pomembno: najprej preberite to knjižico

PREVYMIS 20 mg zrnca v vrečici
PREVYMIS 120 mg zrnca v vrečici

letermovir

Ta "Navodila za uporabo" vsebujejo informacije o jemanju zdravila PREVYMIS

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS

- Zdravilo PREVYMIS zaužijte (uporabite peroralno) ali ga dajte po sondi za hranjenje.
 - Zdravila PREVYMIS **ne** drobite in **ne** grizite.
- Kdaj vzeti zdravilo:
 - Zdravilo vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Koliko zdravila vzeti:
 - Zdravnik vam bo povedal, kolikšna je prava količina (odmerek) za vas; določil jo bo na podlagi vaše telesne mase in glede na to, ali jemljete tudi ciklosporin.
 - Vsakokrat vzemite celoten odmerek.
 - Obiskujte svojega zdravnika, saj se vaš odmerek lahko spremeni.

Če izpustite odmerek, ne vzamete celotnega odmerka ali nekaj zdravila izpljunete, se posvetujte z zdravnikom.

Kako jemati zdravilo PREVYMIS

O tem, kako jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Za jemanje zdravila PREVYMIS uporabite **ENEGA** od naslednjih načinov:

- Zmešajte z mehko hrano - pojdite na poglavje "Zmešajte z mehko hrano".
- Dajte po sondi za hranjenje - pojdite na poglavje "Dajte po sondi za hranjenje".

Zmešajte z mehko hrano



Pomembne informacije o mešanju zdravila PREVYMIS z mehko hrano

- Uporabljajte le hrano sobne temperature ali hladno hrano.
 - **Ne uporabljajte** vroče hrane.

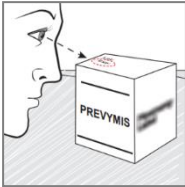


- Čas je pomemben! Preden začnete, se prepričajte, da ste pripravljeni!
 - Celotno mešanico morate zaužiti v 10 minutah po tem, ko zdravilo PREVYMIS zmešate s hrano.

Zmešajte z mehko hrano



1. korak: Umijte si roke z milom in vodo ter jih osušite.

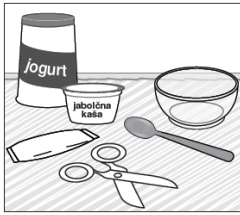


2. korak: Preverite datum izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrhu škatle.

- Zdravila PREVYMIS **ne uporabite**, če je rok uporabnosti že potekel.

Zmešajte z mehko hrano

Opomba: Zdravnik vam bo povedal število vrečic, ki jih potrebujete za svoj odmerek.



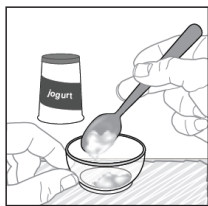
3. korak: Zberite vse pripomočke na čisti površini.

- Število vrečic, kot vam je svetoval zdravnik
- Škarje
- Majhna posodica
- Čajna žlička (majhna žlica)

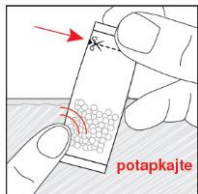
4. korak: Izberite mehko hrano, ki vam je všeč, kot je na primer jabolčna kaša ali jogurt.

- Ne uporabljajte vroče hrane.

Zmešajte z mehko hrano



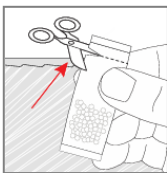
5. korak: V majhno posodo dajte od 1 do 3 čajne žličke (majhne žlice) mehke hrane.



6. korak: Potapkajte po vrečici (vrečicah), da se bodo zrnca spustila na dno vrečice (vrečic).

- Primite vrečico (vrečice) tako, da je črtkana črta zgoraj.

Zmešajte z mehko hrano



7. korak: S škarjami prerežite vrečico (vrečice) na črtkani črti.



8. korak: Rahlo potapkajte po vrečici (vrečicah) in previdno potresite vsa zrnca na mehko hrano v isti majhni posodi.

- Prepričajte se, da gredo vsa zrnca v majhno posodo.
- Prepričajte se, da je vrečica prazna (da so vrečice prazne).
- Če se kaj zrnca raztrese, se posvetujte z zdravnikom.

Zmešajte z mehko hrano



9. korak: Z žlico previdno zmešajte zdravilo PREVYMIS s hrano.

Zmešajte z mehko hrano



10. korak: Vzemite VSO mešanico zdravila PREVYMIS.

- Ko končate, preverite, da ni v posodi ali na žlici ostalo kaj zrnca.
- Če ste lačni, lahko za tem pojedete več hrane ali obrok.

Če ne pojedete vse mešanice zdravila PREVYMIS ali je nekaj izpljunete, se posvetujte z zdravnikom.

Čas je pomemben! Vso mešanico morate pojesti v 10 minutah od takrat, ko ste zdravilo PREVYMIS zmešali s hrano.

Zmešajte z mehko hrano



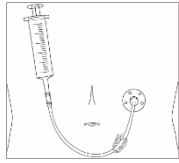
11. korak: Pospravite.

- Prazno vrečico (prazne vrečice) vrzite v smeti.
- Majhno posodo in žlico operite z milom in vodo.
- Odložite vse na čisto in suho mesto.

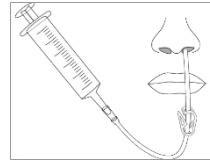
Za dodatne informacije preberite poglavja "Shranjevanje zdravila PREVYMIS vrečic" in "Več informacij o zdravilu PREVYMIS".

Dajte po sondi za hranjenje

Ta navodila so le za bolnike s sondo za hranjenje.



Želodčna (gastrična) sonda (G-sonda)



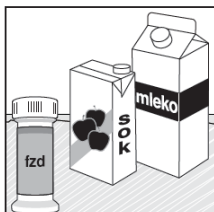
Nosno-želodčna (nazogastrična) sonda (NG-sonda)

Zdravnika vprašajte, kako dajati zdravilo PREVYMIS po sondi za hranjenje in kako sondo za hranjenje očistiti.

.

Dajte po sondi za hranjenje

Pomembne informacije o mešanju zdravila PREVYMIS s tekočinami

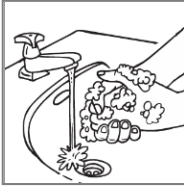


- Zdravilo PREVYMIS je treba zmešati z mlekom, jabolčnim sokom ali formulo za dojenčke (fzd). Zdravilo PREVYMIS lahko zmešate tudi z vodo, vendar le, če bo zdravilo PREVYMIS uporabljeno po NG-sondi.
 - Počakajte, da tekočina doseže sobno temperaturo.
 - Zdravila PREVYMIS **ne** mešajte z vročimi ali hladnimi tekočinami (iz hladilnika).

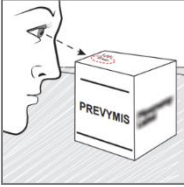


- Čas je pomemben! Preden začnete, se prepričajte, da ste pripravljeni!
 - Po tem, ko zdravilo PREVYMIS zmešate s tekočino, morate pred dajanjem zdravila počakati vsaj 10 minut. To omogoči, da se zrnca razpustijo in ne zamašijo sonde za hranjenje.
 - Ko je mešanica pripravljena, **nemudoma** sledite korakom, da jo boste dali.

Dajte po sondi za hranjenje



1. korak: Umijte si roke z milom in vodo ter jih osušite.



2. korak: Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila, ki je naveden na vrhu škatle.

- Zdravila PREVYMIS **ne** uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.

Dajte po sondi za hranjenje

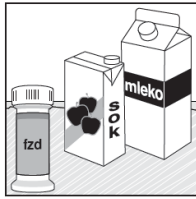
Opomba: Zdravnik vam bo povedal število vrečic, ki jih potrebujete za svoj odmerek.



3. korak: Zberite vse pripomočke na čisti površini.

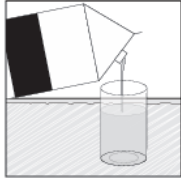
- Število vrečic, kot vam je svetoval zdravnik
- Škarje
- Ura ali štoparica
- Majhen kozarec iz gospodinjstva
- Brizga za sondo za hranjenje, ki ste jo dobili od zdravnika ali farmacevta
- Posodica za zdravilo (15 do 30 ml), ki ste jo dobili od zdravnika ali farmacevta

Dajte po sondi za hranjenje



4. korak: Izberite tekočino: mleko, jabolčni sok ali formulo za dojenčke (fzd).

- Uporabite lahko tudi vodo, vendar le, če zdravilo PREVYMIS dajete po NG-sondi.



5. korak: Vlijte majhno količino tekočine v kozarec.

- Počakajte, da tekočina doseže sobno temperaturo.
- Ne uporabljajte vročih ali hladnih tekočin (iz hladilnika).



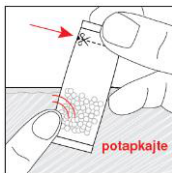
6. korak: Izvlecite bat brizge, da boste potegnili tekočino iz kozarca v brizgo.

- Zdravnik vam bo povedal, koliko tekočine morate uporabiti.

Dajte po sondi za hranjenje



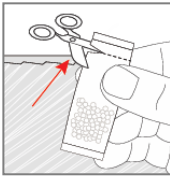
7. korak: Tekočino iz brizge izpraznite v majhno, čisto posodico za zdravilo.



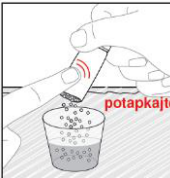
8. korak: Potapkajte po vrečici (vrečicah), da se bodo zrnca spustila na dno vrečice (vrečic).

- Primite vrečico (vrečice) tako, da je črtkana črta zgoraj.

Dajte po sondi za hranjenje



9. korak: S škarjami prerežite vrečico (vrečice) na črtkani črti.



10. korak: Rahlo potapkajte po vrečici (vrečicah), da boste zdravilo skrbno stresli v isto posodico za zdravilo.

- Prepričajte se, da gredo vsa zrnca v posodico za zdravilo.
- Prepričajte se, da je vrečica prazna (da so vrečice prazne).
- Če se kaj zrnca raztrese, se posvetujte z zdravnikom.

Dajte po sondi za hranjenje



11. korak: Uporabite uro ali štoparico in počakajte 10 minut.

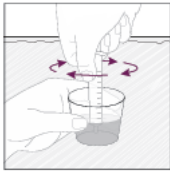
- Posodice za zdravilo **ne** stresajte in **ne** vrtite.

Pomembno: Medtem ko čakate, dajte posodico za zdravilo na varno mesto, zunaj dosega otrok.



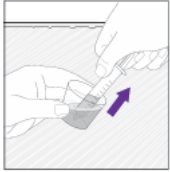
- Zdravilo PREVYMIS se ne bo raztopilo, temveč se bo zrahljalo ali razpustilo.
- Po 10 minutah bo mešanica pripravljena za uporabo.
- Ko je mešanica pripravljena, sledite korakom od 12. do 19., da jo boste dali.

Dajte po sondi za hranjenje



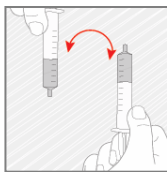
12. korak: Previdno premešajte mešanico s konico brizge.

- Posodice za zdravilo **ne** stresajte in **ne** vrtite.



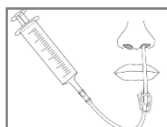
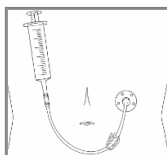
13. korak: Nagnite posodico za zdravilo in izvlecite bat brizge, da boste vso mešanico iz posodice za zdravilo potegnili v brizgo.

Dajte po sondi za hranjenje

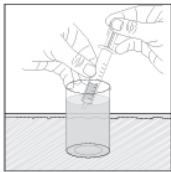


14. korak: Dajte mešanico zdravila PREVYMIS.

- Previdno obrnite brizgo, da se zdravilo ne posede.
 - Brizge **ne** stresajte, ker to lahko povzroči nastanek mehurčkov zraka.
- Pritrdite brizgo na sondo za hranjenje.
- Počasi potiskajte bat, da boste mešanico potisnili skozi sondo za hranjenje.

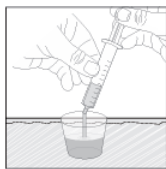


Dajte po sondi za hranjenje



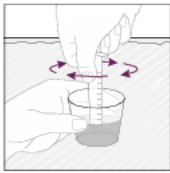
15. korak: Za izpiranje uporabite isto brizgo in izvlecite bat brizge, da boste potegnili tekočino iz istega kozarca.

- Zdravnik vam bo povedal, koliko tekočine morate uporabiti.



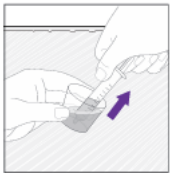
16. korak: Počasi potiskajte bat, da boste tekočino iz brizge dodali v isto posodico za zdravilo.

Dajte po sondi za hranjenje



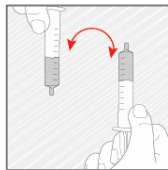
17. korak: Previdno premešajte mešanico s konico brizge.

- Posodice za zdravilo **ne** stresajte in **ne** vrtite.



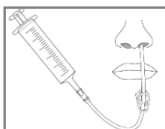
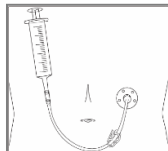
18. korak: Nagnite posodico za zdravilo in izlecite bat brizge, da boste vso mešanico iz posodice za zdravilo potegnili v brizgo.

Dajte po sondi za hranjenje



19. korak: Dajte mešanico za izpiranje.

- Previdno obrnite brizgo, da se zdravilo ne posede.
 - Brizge **ne** stresajte, ker to lahko povzroči nastanek mehurčkov zraka.
- Pritrdite brizgo na sondo za hranjenje.
- Počasi potiskajte bat, da boste mešanico potisnili skozi sondo za hranjenje.



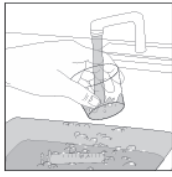
Če ni dana vsa mešanica zdravila PREVYMIS, se posvetujte z zdravnikom.

Dajte po sondi za hranjenje

20. korak: Sondo za hranjenje takoj sperite z vodo.

- Zdravnika vprašajte, koliko vode uporabiti.

Dajte po sondi za hranjenje



21. korak: Pospravite

- Prazno vrečico (prazne vrečice) vrzite v smeti.
- Ročno umijte brizgo in posodico za zdravilo s toplo vodo in detergentom za posodo.
 - Brizge in posodice za zdravilo **ne** pomivajte v pomivalnem stroju.
 - Brizge in posodice za zdravilo **ne** prekuhavajte.
- Odložite vse na čisto in suho mesto.

Za dodatne informacije preberite poglavja "Shranjevanje zdravila PREVYMIS vrečic" in "Več informacij o zdravilu PREVYMIS".

Shranjevanje zdravila PREVYMIS vrečic

- Za shranjevanje zdravila PREVYMIS niso potrebna posebna navodila.
- To zdravilo in tudi vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

Več informacij o zdravilu PREVYMIS

Za več informacij o tem, kako uporabljati zdravilo PREVYMIS, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in preberite navodilo za uporabo zdravila PREVYMIS.