

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg potahované tablety  
PREVYMIS 480 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### PREVYMIS 240 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg letermoviru.

### PREVYMIS 480 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 480 mg letermoviru.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 240mg potahovaná tableta obsahuje 4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).  
Jedna 480mg potahovaná tableta obsahuje 6,4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

### PREVYMIS 240 mg potahované tablety

Žlutá, oválná tableta o rozměrech 16,5 mm x 8,5 mm, na jedné straně s vyraženým „591“ a na druhé s firemním logem.

### PREVYMIS 480 mg potahované tablety

Růžová, oválná, bikonvexní tableta o rozměrech 21,2 mm x 10,3 mm, na jedné straně s vyraženým „595“ a na druhé s firemním logem.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých CMV séronegativních příjemců, kteří dostali transplantovanou ledvinu od CMV séropozitivního dárce [D+/R-].

Je nutno věnovat pozornost oficiálním pokynům ke správnému používání antivirotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku PREVYMIS musí zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo po transplantaci ledviny.

### Dávkování

Přípravek PREVYMIS je k dispozici rovněž jako koncentrát pro infuzní roztok (240 mg a 480 mg).

Přípravek PREVYMIS ve formě tablet a koncentrátu pro infuzní roztok lze zaměňovat podle rozhodnutí lékaře, přičemž úprava dávkování není nutná.

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je jedna 480mg tableta jednou denně.

### *HSCT*

Přípravek PREVYMIS se má nasadit po provedení HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit v den transplantace, a ne později než 28. den po HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit před nebo po přihojení štěpu. Profylaxe přípravkem PREVYMIS má pokračovat po dobu 100 dní po HSCT.

Dlouhodobá profylaxe přípravkem PREVYMIS trvající déle než 100 dní po HSCT může být u některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV přínosná (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost podávání přípravku PREVYMIS po dobu více než 200 dní nebyly studovány v klinických hodnoceních.

### *Transplantace ledviny*

Přípravek PREVYMIS se má nasadit v den transplantace, a ne později než 7 dní po transplantaci ledviny, a má pokračovat po dobu 200 dní po transplantaci.

### *Úprava dávky*

Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, má se dávka přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.5 a 5.2).

- Jestliže se začne podávat cyklosporin po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS, další dávka přípravku PREVYMIS má být snížena na 240 mg jednou denně.
- Jestliže po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka přípravku PREVYMIS má být zvýšena na 480 mg jednou denně.
- Jestliže je dávkování cyklosporinu dočasně vysazeno v důsledku vysokých hladin cyklosporinu, není nutná úprava dávky přípravku PREVYMIS.

### *Vynechaná dávka*

Pacienty je nutno poučit, že pokud dávku přípravku PREVYMIS vynechají, mají ji užít, jakmile si vzpomenou. Pokud si nevzpomenou do okamžiku, kdy nastal čas na další dávku, mají vynechanou dávku přeskočit a vrátit se k obvyklému schématu. Pacienti nemají další dávku zdvojnásobit ani užít větší dávku, než je dávka předepsaná.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Na základě věku není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Při lehké (Child-Pughova třída A) až středně těžké (Child-Pughova třída B) poruše funkce jater není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Kombinovaná porucha funkce jater a ledvin*

U pacientů se současnou středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování přípravku PREVYMIS. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří jsou na dialýze, nebo bez ní, nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování. Účinnost a bezpečnost nebyly u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu stanoveny.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku PREVYMIS u pacientů mladších 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je nutno polknout celou, přičemž ji lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tableta se nemá dělit, drtit ani žvýkat.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem:

Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Monitorování CMV DNA u příjemců HSCT

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byly bezpečnost a účinnost letermoviru prokázány u pacientů s HSCT, u nichž byl před zahájením profylaxe výsledek testu na CMV DNA negativní. CMV DNA byla sledována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté do 24. týdne každé 2 týdny.

V případech klinicky významné hladiny CMV DNA v krvi nebo onemocnění způsobeného CMV byla profylaxe letermovirem ukončena a byla zahájena standardní preemptivní léčba (PET, *pre-emptive therapy*) nebo léčba onemocnění. U pacientů, u kterých byla zahájena profylaxe letermovirem a výchozí test na CMV DNA byl pozitivní, bylo možno v profylaxi pokračovat, pokud nebyla splněna kritéria pro preemptivní léčbu (viz bod 5.1).

#### Riziko nežádoucích účinků nebo snížené terapeutické účinnosti v důsledku lékových interakcí

Současné podávání přípravku PREVYMIS a určitých léčivých přípravků může vést ke známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím, z nichž některé mohou vést k:

- možným klinicky významným nežádoucím účinkům vyplývajícím z vyšší expozice současně podávaných léčivých přípravků nebo letermoviru.
- významnému poklesu plazmatických koncentrací souběžně podávaného léčivého přípravku, což může vést ke snížené terapeutické účinnosti souběžně podávaného léčivého přípravku.

Ohledně kroků, kterými se těmto známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím zabrání, včetně doporučení ohledně dávkování, viz tabulka 1 (viz body 4.3 a 4.5).

## Lékové interakce

Přípravek PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivé monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (viz bod 4.5).

Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se obecně doporučuje častější monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu a sirolimu (viz bod 4.5).

Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Proto se v případě vorikonazolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM). Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout.

Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OATP1B1/3, jako jsou mnohé statiny (viz bod 4.5 a tabulka 1).

## Pomocné látky

Přípravek PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Obecné informace o rozdílech v expozici mezi různými režimy podávání letermoviru:

- Odhadovaná plazmatická expozice letermoviru se liší v závislosti na zvoleném dávkovacím režimu (viz tabulka v bodě 5.2.). Proto budou klinické důsledky lékových interakcí letermoviru záviset na tom, jaký režim podávání letermoviru se použije a zda se letermovir kombinuje s cyklosporinem či nikoli.
- Kombinace cyklosporinu a letermoviru může v porovnání s letermovirem samotným vést k výraznějším nebo dalším účinkům na souběžně podávané léčivé přípravky (viz tabulka 1).

### Vliv jiných léčivých přípravků na letermovir

Eliminačními *in vivo* cestami letermoviru jsou exkrece do žluči a glukuronidace. Relativní význam těchto cest není známý. Obě eliminační cesty zahrnují aktivní vychytávání do hepatocytů prostřednictvím transportérů OATP1B1/3 jaterní buňky. Po vstupu do buněk je letermovir glukuronidován prostřednictvím UGT1A1 a 3. Rovněž se zdá, že letermovir v játrech a ve střevě podstupuje eflux zprostředkovaný P-gp a BCRP (viz bod 5.2).

### Induktory enzymů metabolizujících nebo transportujících léčiva

Současné podávání přípravku PREVYMIS (s anebo bez cyklosporinu) se silnými a středně silnými induktory transportérů (např. P-gp) a/nebo enzymů (např. UGT) není doporučeno, protože může dojít k subterapeutickým expozicím letermoviru (viz tabulka 1).

- Příklady silných induktorů zahrnují rifampicin, fenytoin, karbamazepin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifabutin a fenobarbital.

- Příklady středně silných induktorů zahrnují thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirin.

Současné podávání rifampicinu vedlo k počátečnímu zvýšení plazmatických koncentrací letermoviru (z důvodu inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp), což není klinicky relevantní, následované klinicky relevantním poklesem plazmatických koncentrací letermoviru (z důvodu indukce P-gp/UGT) za pokračujícího podávání rifampicinu (viz tabulka 1).

#### Další vliv jiných přípravků na letermovir při kombinaci s cyklosporinem

##### *Inhibitory OATP1B1 nebo 3*

Současné podávání přípravku PREVYMIS s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportéru OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 240 mg jednou denně (viz tabulka 1 a body 4.2 a 5.2). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost.

- Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klarithromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir).

##### *Inhibitory P-gp/BCRP*

Výsledky získané *in vitro* ukazují, že letermovir je substrátem P-gp/BCRP. Změny plazmatických koncentrací letermoviru v důsledku inhibice P-gp/BCRP itraconazolem nebyly klinicky relevantní.

#### Vliv letermoviru na jiné léčivé přípravky

##### *Léčivé přípravky eliminované zejména metabolizací nebo ovlivňované aktivním transportem*

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem enzymů a transportérů. Pokud není určitý enzym nebo transportér rovněž inhibován (viz dále), lze očekávat indukci. Proto může letermovir potenciálně vyvolat sníženou plazmatickou expozici a případně sníženou účinnost současně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně eliminovány metabolizací nebo aktivním transportem.

Rozsah indukčního účinku závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává s cyklosporinem. Plný indukční účinek lze očekávat po 10 až 14 dnech léčby letermovirem. Doba potřebná k dosažení rovnovážného (ustáleného) stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku rovněž ovlivní dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plazmatické koncentrace.

*In vitro* je letermovir v koncentracích, které jsou relevantní *in vivo*, inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3. Jsou k dispozici studie *in vivo*, které vedle vlivu na CYP2C19 hodnotí čistý vliv na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3. Čistý vliv *in vivo* na další uvedené enzymy a transportéry není znám. Podrobné informace jsou uvedeny níže.

Není známo, zda letermovir může mít vliv na expozici piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B a mikafunginu. Potenciální interakce mezi letermovirem a těmito léčivými přípravky nebyly studovány. Existuje teoretické riziko snížené expozice v důsledku indukce, nicméně rozsah tohoto účinku, a tedy jeho klinická relevance, nejsou v současnosti známy.

##### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A*

Letermovir je *in vivo* středně silným inhibitorem CYP3A. Současné podávání přípravku PREVYMIS s perorálním midazolamem (substrát CYP3A) vede ke 2- až 3násobnému zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Současné podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantním zvýšením plazmatických koncentrací současně podávaných substrátů CYP3A (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují některá imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitory HMG-CoA reduktázy a amiodaron (viz tabulka 1). Pimozid a námelové alkaloidy jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Rozsah inhibičního účinku na CYP3A závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává cyklosporin.

V důsledku časově závislé inhibice a současné indukci může být čistého enzymového inhibičního účinku dosaženo až po 10 – 14 dnech. Doba potřebná k dosažení rovnovážného stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku bude rovněž mít vliv na dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plazmatickou koncentraci. Po ukončení léčby trvá 10 až 14 dní, než inhibiční účinek vymizí.

Monitorování, pokud se provádí, se doporučuje během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru (viz bod 4.4) i po změně cesty podávání letermoviru.

#### *Léčivé přípravky transportované OATP1B1/3*

Letermovir je inhibitorem transportérů OATP1B1/3. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu zvýšení plazmatických koncentrací současně podávaných substrátů OATP1B1/3.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují inhibitory HMG-CoA reductázy, fexofenadin, repaglinid a glyburid (viz tabulka 1). Tento vliv je výraznější po intravenózním podání letermoviru než po perorálním podání, pokud porovnáváme režimy podávání letermoviru bez cyklosporinu. Závažnost inhibice OATP1B1/3 pro současně podávané léčivé přípravky je pravděpodobně větší, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (což je silný inhibitor OATP1B1/3). To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby substrátem OATP1B1/3.

#### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C9 a/nebo CYP2C19*

Současné podávání přípravku PREVYMIS s vorikonazolem (substrát CYP2C19) vede k významně sníženým plazmatickým koncentracím vorikonazolu, což ukazuje, že letermovir je induktorem CYP2C19. CYP2C9 je pravděpodobně rovněž indukován. Letermovir má potenciál snížit expozici substrátům CYP2C9 a/nebo CYP2C19, což potenciálně vede k subterapeutickým hladinám.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (viz tabulka 1). Předpokládá se, že tento vliv bude méně výrazný u perorálně podávaného letermoviru bez cyklosporinu, než u intravenózně podávaného letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu, nebo perorálně podávaného letermoviru s cyklosporinem. To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby přípravkem, který je substrátem CYP2C9 nebo CYP2C19. Viz také obecné informace o indukci uvedené výše, které se týkají časového průběhu interakce.

#### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C8*

Letermovir *in vitro* inhibuje CYP2C8, ale na základě svého indukčního potenciálu může rovněž indukovat CYP2C8. *In vivo* je čistý efekt neznámý.

- Příkladem léčivých přípravků, které jsou eliminovány hlavně CYP2C8, je repaglinid (viz tabulka 1). Současné podávání repaglinidu a letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu se nedoporučuje.

#### *Léčivé přípravky transportované P-gp ve střevě*

Letermovir je induktorem intestinálního P-gp. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu poklesu plazmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků, které jsou ve střevě významně transportovány pomocí P-gp, jako je dabigatran a sofosbuvir.

#### *Léčivé přípravky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 nebo transportované BCRP nebo OATP2B1*

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem, ale bylo rovněž pozorováno, že *in vitro* inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1. Čistý vliv *in vivo* není znám. Proto se plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů, mohou při současném podávání s letermovirem zvýšit nebo snížit. Lze doporučit další sledování; viz souhrny údajů o přípravku k těmto léčivým přípravkům.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2B6, zahrnují bupropion.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány UGT1A1, jsou raltegravir a dolutegravir.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou transportovány BCRP, zahrnují rosuvastatin a sulfasalazin.
- Příkladem léčivého přípravku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

#### *Léčivé přípravky transportované renálním transportérem OAT3*

Údaje *in vitro* ukazují, že letermovir je inhibitorem OAT3; proto může letermovir být inhibitorem OAT3 *in vivo*. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3 mohou být zvýšeny.

- Příklady léčivých přípravků transportovaných OAT3 zahrnují ciprofloxacin, tenofovir, imipenem a cilastatin.

#### Obecné informace

Pokud se kvůli léčbě přípravkem PREVYMIS upraví dávkování současně podávaných léčivých přípravků, po dokončení léčby přípravkem PREVYMIS se musí dávkování opět upravit. Úprava dávkování může být rovněž potřebná při změně cesty podání nebo změně imunosupresiva.

Tabulka 1 uvádí přehled prokázaných nebo potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Popsané lékové interakce jsou založeny na studiích provedených s přípravkem PREVYMIS nebo jde o predikované lékové interakce, které se u přípravku PREVYMIS mohou objevit (viz body 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

**Tabulka 1: Interakce a dávkovací doporučení pro jiné léčivé přípravky. Mějte prosím na paměti, že tabulka není rozsáhlá, ale poskytuje příklady klinicky relevantních interakcí. Viz také obecný text o lékových interakcích výše.**

**Studie interakcí byly provedeny s perorálním letermovirem bez cyklosporinu, pokud není specifikováno jinak. Mějte prosím na paměti, že interakční potenciál a klinické důsledky se mohou měnit v závislosti na tom, zda se letermovir podává perorálně nebo intravenózně a zda se současně podává cyklosporin. Při změně cesty podávání nebo změně imunosupresiva je nutno zrevidovat doporučení týkající se současného podávání.**

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
nafcillin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Nafcillin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a nafcillinu není doporučeno.



Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Antimykotika</b>		
flukonazol (400 mg jednorázová dávka)/letermovir (480 mg jednorázová dávka)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interakce v ustáleném stavu nebyly studovány. Očekává se: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Úprava dávkování není nutná.
ittrakonazol (200 mg jednou denně p.o.)/letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↔ ittrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Úprava dávkování není nutná.
posakonazol‡ (300 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Úprava dávkování není nutná.
vorikonazol‡ (200 mg dvakrát denně)/ letermovir (480 mg denně)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (indukce CYP2C9/19)	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se monitorování terapeutických hladin vorikonazolu, a to první 2 týdny po nasazení nebo vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva.
<b>Antimykobakteriální látky</b>		
rifabutin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Rifabutin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifabutinu není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>rifampicin</b>		
(600 mg jednorázová dávka p.o.)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	Vícenásobné dávky rifampicinu snižují plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifampicinu není doporučeno.
(600 mg jednorázová dávka intravenózně)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	
(600 mg jednou denně p.o.)/ letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Součet inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp a indukce P-gp/UGT)	
(600 mg jednou denně p.o. (24 hodin po rifampicinu))§/ letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (indukce P-gp/UGT)	
<b>Antipsychotika</b>		
thioridazin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Thioridazin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a thioridazinu není doporučeno.
<b>Antagonisté endotelinových receptorů</b>		
bosentan	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Bosentan může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a bosentanu není doporučeno.
<b>Antivirotika</b>		
aciklovir‡ (400 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Úprava dávkování není nutná.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
valaciklovir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ valaciklovir	Úprava dávkování není nutná.
<b>Rostlinné přípravky</b>		
třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Třezalka tečkovaná může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a třezalky tečkované je kontraindikováno.
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		
efavirenz	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)  ↑ nebo ↓ efavirenz (inhibice nebo indukce CYP2B6)	Efavirenz může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a efavirentu není doporučeno.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Tato antivirotika mohou snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS s těmito antivirotiky není doporučeno.
<b>Inhibitory HMG-CoA reduktázy</b>		
atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Dávka atorvastatinu nemá při současném podávání s přípravkem PREVYMIS přesáhnout 20 mg denně <sup>#</sup> .  I když to nebylo studováno, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, předpokládá se, že míra zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu bude vyšší než při současném podávání s přípravkem PREVYMIS samotným. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, užívání atorvastatinu je kontraindikováno.

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reductázy  (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir může podstatně zvyšovat plazmatické koncentrace těchto statinů. Současné podávání se samotným přípravkem PREVYMIS se nedoporučuje.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, podávání těchto statinů je kontraindikováno.
fluvastatin, pravastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reductázy  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace statinů.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s těmito statiny, může být nutné snížit dávku statinu <sup>#</sup> . Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, pravastatin se nedoporučuje, zatímco u fluvastatinu může být nezbytné snížení dávky <sup>#</sup> . Je nutno pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů, jako je myopatie.
<b>Imunosupresiva</b>		
cyklosporin (50 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ cyklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (inhibice CYP3A)	Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, je nutno dávku přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.2, a 5.1).
cyklosporin (200 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (inhibice OATP1B1/3)	Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací cyklosporinu v plné krvi, přičemž dávku cyklosporinu je nutno odpovídajícím způsobem upravit <sup>#</sup> .
mofetil-mykofenolát (1 g jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ kyselina mykofenolová AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Úprava dávkování není nutná.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C<sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p> <p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrace sirolimu v plné krvi, přičemž dávku sirolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit<sup>#</sup>.</p> <p>Při zahájení nebo ukončení současného podávání cyklosporinu s přípravkem PREVYMIS se doporučuje časté monitorování koncentrace sirolimu.</p> <p>Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, přečtěte si ohledně specifických dávkovacích doporučení při podávání sirolimu s cyklosporinem také souhrn údajů o přípravu s obsahem sirolimu.</p> <p>Při současném podávání přípravku PREVYMIS s cyklosporinem může být míra zvýšení koncentrace sirolimu vyšší než při podávání samotného přípravku PREVYMIS.</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C<sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (inhibice CYP3A)</p>	<p>Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací takrolimu v plné krvi, přičemž dávku takrolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit<sup>#</sup>.</p>
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denně)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C<sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)</p>	
<b>Perorální kontraceptiva</b>		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) jednorázová dávka/ letermovir (480 mg denně)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C<sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C<sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Úprava dávkování není nutná.
další systémově působící perorální kontracepční steroidy	riziko ↓ kontracepční steroidy	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace jiných kontracepčních steroidů, čímž ovlivní jejich účinnost. K zajištění odpovídajícího antikoncepčního účinku perorálního kontraceptiva je nutno volit přípravky obsahující EE a LNG.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Antidiabetika</b>		
repaglinid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ nebo ↓ repaglinid (indukce CYP2C8, inhibice CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace repaglinidu. (Čistý vliv není znám).  Současné podávání se nedoporučuje.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, předpokládá se, že plazmatické koncentrace repaglinidu se v důsledku další inhibice OATP1B cyklosporinem zvýší. Současné podávání se nedoporučuje <sup>#</sup> .
glyburid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ glyburid  (inhibice OATP1B1/3, inhibice CYP3A, indukce CYP2C9)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace glyburidu.  V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se doporučuje časté monitorování koncentrace glukózy.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, ohledně specifických dávkovacích doporučení si přečtěte také souhrn údajů o přípravu s obsahem glyburidu.
<b>Antiepileptika (viz také obecný text)</b>		
karbamazepin, fenobarbital	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Karbamazepin nebo fenobarbital mohou snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a karbamazepinu nebo fenobarbitalu není doporučeno.
fenytoin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)  ↓ fenytoin  (indukce CYP2C9/19)	Fenytoin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru.  Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace fenytoinu.  Současné podávání přípravku PREVYMIS a fenytoinu není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Perorální antikoagulační</b>		
warfarin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ warfarin  (indukce CYP2C9)	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace warfarinu.  Pokud se současně s přípravkem PREVYMIS podává warfarin, je nutno často kontrolovat INR - mezinárodní normalizovaný poměr#. V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva se doporučuje monitorování.
dabigatran	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ dabigatran  (indukce intestinálního P-gp)	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace dabigatranu a může snižovat účinnost dabigatranu. Kvůli riziku snížené účinnosti dabigatranu je nutno se vyhnout současnému podávání dabigatranu.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, je dabigatran kontraindikován.
<b>Sedativa</b>		
midazolam (1 mg jednorázová dávka intravenózně)/ letermovir (240 mg jednou denně p.o.)  midazolam (2 mg jednorázová dávka p.o.) / letermovir (240 mg jednou denně p.o.)	↑ midazolam intravenózně: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (inhibice CYP3A)	Během současného podávání přípravku PREVYMIS s midazolamem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu#. Zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu může být větší, pokud se perorální midazolam podává s letermovirem v klinické dávce, než v hodnocené dávce.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Opioidní agonisté</b>		
Příklady: alfentanil, fentanyl	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ opioidy metabolizované CYP3A  (inhibice CYP3A)	Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s těmito léčivými přípravky. Může být potřeba upravit dávku opioidů metabolizovaných CYP3A <sup>#</sup> (viz bod 4.4).  Monitorování se doporučuje také při změně cesty podávání. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, může být vzestup plazmatických koncentrací opioidů metabolizovaných CYP3A větší. Při současném podávání přípravku PREVYMIS v kombinaci s cyklosporinem a alfentanilem nebo fentanylem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Viz příslušné souhrny údajů o přípravku (viz bod 4.4).
<b>Antiarytmické léčivé přípravky</b>		
amiodaron	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ amiodaron  (primárně inhibice CYP3A a inhibice nebo indukce CYP2C8)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace amiodaronu.  Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s amiodaronem. Pokud se amiodaron podává současně s přípravkem PREVYMIS, je nutno provádět pravidelné monitorování koncentrací amiodaronu <sup>#</sup> .
chinidin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ chinidin  (inhibice CYP3A)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace chinidinu.  Při podávání přípravku PREVYMIS s chinidinem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování. Viz příslušný souhrn informací o přípravku <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaskulární léčivé přípravky</b>		
digoxin <sup>†</sup> (0,5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denně)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (indukce P-gp)	Úprava dávkování není nutná.



Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Inhibitory protonové pumpy</b>		
omeprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ omeprazol  (indukce CYP2C19)  Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace substrátů CYP2C19.  Může být potřeba klinického monitorování a úprava dávky.
pantoprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ pantoprazol  (pravděpodobně v důsledku indukce CYP2C19)  Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace substrátů CYP2C19.  Může být potřebné klinické monitorování a úprava dávky.
<b>Psychostimulancia</b>		
modafinil	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Modafinil může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a modafinilu není doporučeno.
<p>*Tato tabulka neposkytuje úplný výčet.  <sup>†</sup> ↓ =snížení, ↑ =zvýšení  ↔ =bez klinicky relevantní změny  <sup>‡</sup> Jednostranná interakční studie hodnotící vliv letermoviru na současně podávaný léčivý přípravek.  <sup>§</sup> Tato data ukazují efekt rifampicinu na letermovir 24 hodin po závěrečné dávce rifampicinu.  <sup>#</sup> Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.</p>		

### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

## Kojení

Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS.

## Fertilita

U potkanů nedošlo k žádným účinkům na samičí fertilitu. Ireverzibilní testikulární toxicita a poruchy fertility byly pozorovány u potkaních samců, nikoli však u myších či opičích samců.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem PREVYMIS byla u některých pacientů hlášena únava a vertigo, což může mít vliv na pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREVYMIS bylo založeno na třech klinických hodnoceních fáze 3.

#### *HSCT*

Ve studii P001 dostávalo 565 příjemců HSCT po dobu 14 týdnů po transplantaci přípravek PREVYMIS nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci bylo sledováno z hlediska bezpečnosti (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené přípravkem PREVYMIS a s frekvencí vyšší než u placebo byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k vysazení přípravku PREVYMIS, byly: nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolesti břicha (0,5 %).

Ve studii P040 dostávalo 218 příjemců HSCT přípravek PREVYMIS nebo placebo od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT a bylo sledováno z hlediska bezpečnosti do 48. týdne po HSCT (viz bod 5.1). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem přípravku PREVYMIS charakterizovaným ve studii P001.

#### *Transplantace ledviny*

Ve studii P002 dostávalo 292 příjemců transplantované ledviny přípravek PREVYMIS do 28. týdne (~200 dní) po transplantaci (viz bod 5.1).

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u pacientů užívajících přípravek PREVYMIS v klinických hodnoceních. Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku PREVYMIS**

Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Méně časté	snížení chuti k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	dysguezie, bolest hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea, průjem, zvracení
Méně časté	bolest břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
<i>Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	svalové spasmy
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	zvýšení kreatininu v krvi
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Méně časté	únava, periferní edém

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

S předávkováním přípravku PREVYMIS u lidí nejsou žádné zkušenosti. Během klinického hodnocení fáze 1 dostávalo 86 zdravých subjektů dávky přípravku PREVYMIS pohybující se od 720 mg/den do 1 440 mg/den až po dobu 14 dní. Profil nežádoucích účinků byl podobný profilu při klinické dávce 480 mg/den. Na předávkování přípravkem PREVYMIS není žádné specifické antidotum. Při předávkování se doporučuje pacienta sledovat na nežádoucí účinky a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

Není známo, zda by dialýza vedla k významnému odstraňování přípravku PREVYMIS ze systémového oběhu.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX18

#### Mechanismus účinku

Letermovir inhibuje DNA terminázový komplex CMV, který je potřebný ke štěpení a sbalení nově vytvořené virové DNA. Letermovir ovlivňuje tvorbu genomů o správné délce jednotek a interferuje se zráním virionu.

## Antivirová aktivita

Medián EC<sub>50</sub> letermoviru proti souboru klinických izolátů CMV v modelu buněčné kultury infekce byl 2,1 nM (rozmezí = 0,7 nM až 6,1 nM, n=74).

## Virová rezistence

### *V buněčné kultuře*

CMV geny UL51, UL56 a UL89 kódují podjednotky CMV DNA terminázy. V buněčné kultuře byly potvrzeny mutace CMV se sníženou citlivostí na letermovir. Hodnoty EC<sub>50</sub> pro rekombinantní mutace CMV exprimující substituce na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) byly 1,6- až <10násobně vyšší než hodnoty EC<sub>50</sub> u referenčního viru divokého typu; tyto substituce pravděpodobně nejsou klinicky relevantní. Hodnoty EC<sub>50</sub> u rekombinantních mutací CMV exprimujících pUL51 substituci A95V nebo pUL56 substituce N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T byly 10- až 9 300násobně vyšší než hodnoty EC<sub>50</sub> u referenčního viru divokého typu; některé tyto substituce byly pozorovány u pacientů, u kterých došlo v klinických hodnoceních k selhání profylaxe (viz níže).

### *V klinických hodnoceních*

V klinickém hodnocení fáze 2b hodnotícím dávky letermoviru 60, 120 nebo 240 mg/den nebo placebo po dobu až 84 dní u 131 příjemců HSCT byla provedena sekvenční DNA analýza vybraných oblastí genu UL56 (aminokyseliny 231 až 369), a to na vzorcích získaných od 12 subjektů léčených letermovirem, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. Jeden subjekt (který dostával 60 mg/den) měl genotypovou variantu (GV) rezistentní na letermovir (V236M).

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byla provedena sekvenční DNA analýza všech kódových oblastí genů UL56 a UL89, a to na vzorcích získaných od 40 subjektů léčených letermovirem, v populaci FAS, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. U dvou subjektů byla zjištěna genotypová varianta (GV) rezistentní na letermovir, u obou se substitucí na pUL56. Jeden subjekt měl substituci V236M a další subjekt měl substituci E237G. Jeden další subjekt, který měl detekovatelnou DNA CMV ve výchozím stavu (a proto nebyl v populaci FAS), měl substituce pUL56, C325W a R369T detekované po ukončení používání letermoviru.

V klinickém hodnocení fáze 3 (P040) byla provedena analýza sekvence DNA celých kódujících oblastí UL51, UL56 a UL89 u vzorků získaných od 32 subjektů (bez ohledu na léčebnou skupinu), u kterých došlo k selhání profylaxe nebo které předčasně ukončily hodnocení s CMV viremií. Nebyly zjištěny žádné substituce spojené s rezistencí k letermoviru nad limitem validovaného testu 5 %.

V klinickém hodnocení fáze 3 (P002) byla provedena analýza sekvence DNA celých kódujících oblastí UL51, UL56 a UL89 u vzorků získaných od 52 subjektů léčených letermovirem, které prodělaly CMV onemocnění nebo které předčasně ukončily hodnocení s CMV viremií. Nebyly zjištěny žádné substituce spojené s rezistencí k letermoviru nad limitem validovaného testu 5 %.

## Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence s léčivými přípravky, které mají jiný mechanismus účinku, není pravděpodobná. Letermovir je plně aktivní proti virovým populacím se substitucemi poskytujícími rezistenci vůči inhibitorům CMV DNA polymerázy (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Skupina rekombinantních kmenů CMV se substitucemi spojenými s rezistencí na letermovir byla plně citlivá na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výjimkou rekombinantního kmene s pUL56 E237G substitucí, která je spojená s 2,1násobnou redukcí citlivosti na ganciklovir ve srovnání s divokým kmenem.

## Elektrofyzologie srdce

V randomizovaném, jednodávkovém, placebem a aktivním komparátorem kontrolovaném (moxifloxacin 400 mg p.o.) zkříženém důkladném hodnocení QT provedeném ve 4 obdobích u 38 zdravých subjektů byly hodnoceny účinky letermoviru v dávkách až 960 mg intravenózně na interval QTc. Letermovir po dávce 960 mg intravenózně s plazmatickými koncentracemi přibližně dvojnásobně vyššími než po dávce 480 mg intravenózně neprodlužuje klinicky významnou měrou interval QTc.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Dospělí příjemci transplantátu alogenních krvetvorných kmenových buněk séropozitivní na CMV [R+]*

#### *P001: Profylaxe do 14. týdne (~100 dní) po HSCT*

K vyhodnocení profylaxe pomocí letermoviru jako preventivní strategie při infekci nebo onemocnění CMV byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 (P001) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní HSCT. Subjekty byly randomizovány (2:1) do skupiny léčené buď letermovirem v dávce 480 mg jednou denně, upravené na 240 mg, pokud se současně podával cyklosporin, nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle pracoviště a rizika (vysoké vs. nízké) reaktivace CMV v době vstupu do studie. Letermovir byl nasazen po HSCT (0. až 28. den po HSCT) a byl dále podáván až do 14. týdne po HSCT. Letermovir byl podáván buď perorálně, nebo intravenózně; dávka letermoviru byla stejná bez ohledu na cestu podání. Subjekty byly sledovány do 24. týdne po HSCT s ohledem na primární parametr účinnosti s pokračujícím následným pozorováním do 48. týdne po HSCT.

CMV DNA byla u subjektů monitorována každý týden do 14. týdne po HSCT a poté každé dva týdny do 24. týdne po HSCT, přičemž pokud byla hladina CMV DNA v krvi považována za klinicky významnou, zahájila se standardní preemptivní léčba CMV. Subjekty byly pozorovány do 48. týdne po HSCT.

Z 565 léčených subjektů dostalo 373 subjektů letermovir (včetně 99 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku intravenózně) a 192 dostalo placebo (včetně 48 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku intravenózně). Medián doby do nasazení letermoviru byl 9 dní po transplantaci. Třicet sedm procent (37 %) subjektů mělo při vstupu do studie štěp přihojen (engraftment). Medián věku byl 54 let (rozmezí: 18 až 78 let); 56 (15,0 %) subjektů bylo ve věku 65 let nebo starší; 58 % byli muži; 82 % byli běloši; 10 % byli Asijci; 2 % byli černoši a 7 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Při vstupu do studie dostávalo 50 % subjektů myeloablativní režim, 52 % dostávalo cyklosporin a 42 % dostávalo takrolimus. Nejčastějším primárním důvodem transplantace byla akutní myeloidní leukemie (38 %), myeloblastický syndrom (15 %) a lymfom (13 %). Dvanáct procent (12 %) subjektů bylo při vstupu pozitivních na CMV DNA.

Při vstupu do studie mělo 31 % subjektů vysoké riziko reaktivace, jak je definováno podle jednoho nebo více z následujících kritérií: dárce příbuzný s ohledem na hlavní histokompatibilní komplex (HLA) (sourozenec) s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících tří lokusů HLA-genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících čtyř lokusů genu HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje kmenových buněk; podávání štěpů *ex vivo* zbavených T-buněk; reakce štěpu proti hostiteli (Graft-Versus-Host Disease - GVHD) stupně 2 nebo vyššího vyžadující systémové podávání kortikosteroidů.

#### *Primární cílový parametr účinnosti*

Primární cílový parametr účinnosti pro klinicky významnou infekci CMV bylo ve studii P001 definováno jako výskyt hladiny CMV DNA v krvi, která vyžadovala preemptivní léčbu CMV, nebo výskyt onemocnění konečného orgánu vyvolaného CMV. Byl použit přístup (Non-Completer=Failure

- NC=F), kdy subjekty, které ze studie vystoupily před 24. týdnem po HSCT nebo u kterých ve 24. týdnu po HSCT chyběl výsledek, byly počítány jako selhání.

V analýze primárního cílového parametru účinnosti vykázal letermovir vyšší účinnost než placebo, jak je uvedeno v tabulce 3. Odhadovaný rozdíl v léčbě -23,5 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota  $p < 0,0001$ ).

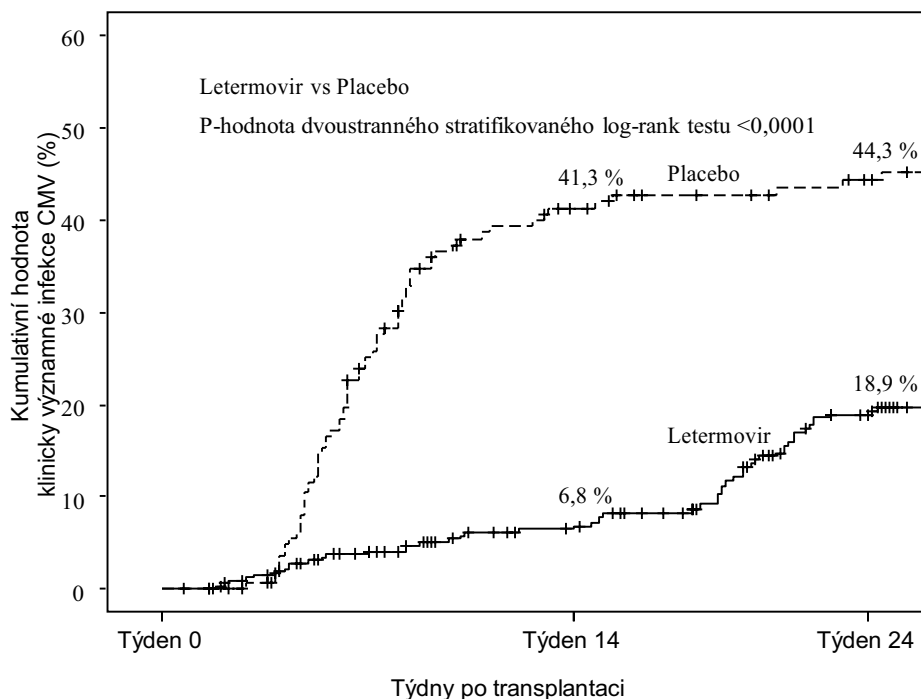
**Tabulka 3: P001: Výsledky popisující účinnost u příjemců HSCT (přístup NC=F, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (n=325) n (%)	Placebo (n=170) n (%)
Primární cílový parametr účinnosti (Podíl subjektů, u kterých nebyla profylaxe ke 24. týdnu úspěšná)	122 (37,5)	103 (60,6)
Důvody selhání <sup>†</sup>		
Klinicky významná infekce CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Hladiny CMV DNA v krvi vyžadující preemptivní léčbu CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Studii nedokončil	56 (17,2)	27 (15,9)
Chybí výsledek	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdíl v léčbě upravený podle vrstvy (letermovir-placebo) <sup>§</sup>		
Rozdíl (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Hodnota p	<0,0001	

<sup>†</sup> Kategorie selhání se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí.  
<sup>§</sup> 95% intervaly spolehlivosti a hodnota p pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku za léčebné rameno u každé vrstvy (vysoké nebo nízké riziko). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota  $p \leq 0,0249$ .  
 FAS=Full analysis set; FAS zahrnuje randomizované subjekty, které dostaly nejméně jednu dávku hodnoceného léčiva, přičemž vylučuje subjekty, které měly při vstupu detekovatelnou CMV DNA.  
 Přístup k zacházení s chybějícími hodnotami: přístup Non-Completer=Failure - NC=F. Při přístupu NC=F bylo selhání definováno jako všechny subjekty s klinicky významnou infekcí CMV nebo které studii předčasně ukončily nebo u kterých při návštěvě ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek.  
 n=počet subjektů v každé léčebné skupině.  
 n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.  
 Poznámka: podíl subjektů, které měly 1. den detekovatelnou CMV DNA, u kterých se do 24. týdne po HSCT vyvinula klinicky významná CMV infekce, byl ve skupině léčené letermovirem 64,6 % (31/48) v porovnání s 90,9 % (20/22) ve skupině léčené placebem. Odhadovaný rozdíl (95% interval spolehlivosti pro rozdíl) byl -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), s nominální jednostrannou hodnotou  $p < 0,0048$ .

Faktory spojené s hladinou CMV DNA v krvi po 14. týdnu po HSCT u subjektů léčených letermovirem zahrnovaly vysoké výchozí riziko reaktivace CMV, GVHD podávání kortikosteroidů a CMV negativní sérostatus u dárce.

**Obrázek 1: P001: Kaplanova-Meierova křivka doby do zahájení preemptivní léčby CMV nebo do nástupu onemocnění koncového orgánu vyvolaného CMV do 24. týdne po transplantaci u příjemců HSCT (populace FAS)**

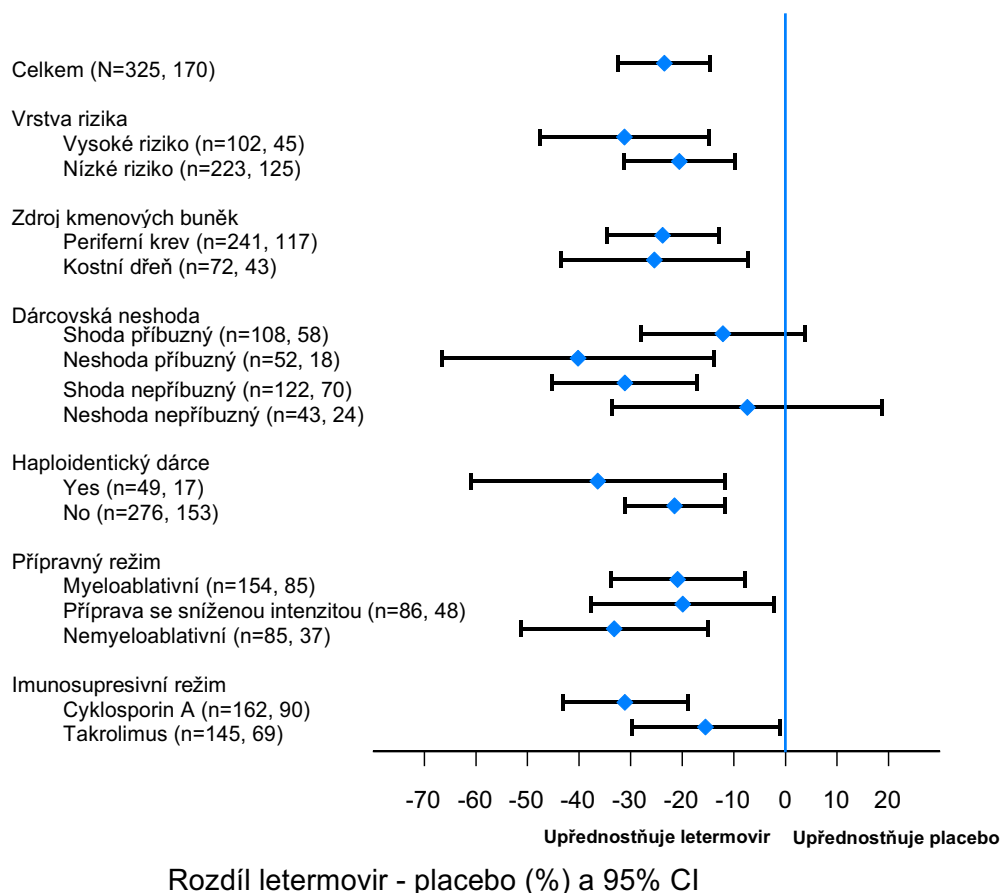


Počet rizikových osob				
—	Letermovir	325	270	212
- -	Placebo	170	85	70

V incidenci přihojení ani v době do přihojení štěpu nebyl mezi skupinami léčenými přípravkem PREVYMIS a placebem žádný rozdíl.

Účinnost byla ve všech skupinách konzistentně vyšší při použití letermoviru, včetně skupin s nízkým a vysokým rizikem reaktivity CMV, při všech přípravných režimech a při všech současných imunosupresivních režimech (viz obrázek 2).

**Obrázek 2: P001: Forestova křivka podílu subjektů, které do 24. týdne po HSCT zahájily preemptivní léčbu CMV nebo měly onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV podle vybraných podskupin (přístup NC=F, populace FAS)**



NC=F, Non-Completer=Failure. Při přístupu NC=F byly subjekty, které studii ukončily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek, počítány jako selhání.

**P040: Profylaxe od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT**

Účinnost prodloužení profylaxe letermovirem od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT u pacientů s rizikem pozdní CMV infekce a onemocnění byla hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 (P040) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] alogenní HSCT. Vhodní jedinci, kteří dokončili profylaxi letermovirem během ~100 dnů po HSCT, byli randomizováni (2:1) k podávání letermoviru nebo placebo od 14. týdne do 28. týdne po HSCT. Subjekty byly monitorovány do 28. týdne po HSCT pro primární cílový parametr účinnosti s pokračujícím sledováním po ukončení léčby až do 48. týdne po HSCT.

Z 218 léčených subjektů dostalo 144 subjektů letermovir a 74 placebo. Medián věku byl 55 let (rozmezí: 20 až 74 let); 62 % byli muži; 79 % byli běloši; 11 % byli Asijci; 2 % byli černoši; a 10 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Nejčastějšími důvody pro transplantaci byly akutní myeloidní leukemie (42 %), akutní lymfocytární leukemie (15 %) a myelodysplastický syndrom (11 %).

Při vstupu do studie měly všechny subjekty rizikové faktory pro pozdní CMV infekci a onemocnění, přičemž 64 % mělo dva nebo více rizikových faktorů. Rizikové faktory zahrnovaly: HLA příbuzný (sourozenecký) dárce s alespoň jednou neshodou v jednom z následujících tří lokusů HLA genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s alespoň jednou neshodou v jednom z následujících čtyř lokusů HLA genu: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje kmenových buněk; použití *ex vivo* štěpů zbavených T-buněk; podání antithymocytárního globulinu;



podání alemtuzumabu; užívání systémového prednisonu (nebo ekvivalentu) v dávce  $\geq 1$  mg/kg tělesné hmotnosti denně.

#### Primární cílový parametr účinnosti

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie P040 byla incidence klinicky významné infekce CMV do 28. týdne po HSCT. Klinicky významná CMV infekce byla definována jako výskyt buď onemocnění cílových orgánů CMV, nebo zahájení anti-CMV PET na základě dokumentované CMV viremie a klinického stavu subjektu. Byl použit přístup pozorovaného selhání (OF, observed failure), kdy subjekty, u nichž se rozvinula klinicky významná CMV infekce nebo předčasně ukončily studii s viremii, byly počítány jako selhání.

Letermovir prokázal lepší účinnost oproti placebo v analýze primárního cílového parametru, jak ukazuje tabulka 4. Odhadovaný rozdíl mezi léčbami -16,1 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota  $p = 0,0005$ ). Účinnost konzistentně upřednostňovala letermovir napříč podskupinami na základě charakteristik subjektu (věk, pohlaví, rasa) a rizikových faktorů pro pozdní CMV infekci a onemocnění.

**Tabulka 4: P040: Výsledky účinnosti u příjemců HSCT s rizikem pozdní CMV infekce a onemocnění (OF přístup, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (~200 dní letermovir) (n=144) n (%)	Placebo (~100 dní letermovir) (n=74) n (%)
<b>Selhání*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinicky významná infekce CMV do 28. týdne <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Zahájení PET na základě dokumentované CMV viremie	1 (0,7)	11 (14,9)
Onemocnění cílových orgánů CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Ukončení studie s CMV viremii před 28. týdnem	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratifikovaný rozdíl mezi léčbami (letermovir (~200 dní letermovir)-placebo (~100 dní letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Rozdíl (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
hodnota p	0,0005	

\* Kategorie selhání se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí.

<sup>†</sup> Klinicky významná CMV infekce byla definována jako onemocnění cílových orgánů CMV (prokázané nebo pravděpodobné) nebo zahájení PET na základě dokumentované CMV viremie a klinického stavu subjektu.

<sup>‡</sup> 95% CI a hodnota p pro rozdíly v procentuální odpovědi na léčbu byly vypočítány pomocí stratifikované Mantelovy-Haenszelovy metody s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku pro léčebné rameno (haploidentický dárce ano nebo ne). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota  $p \leq 0,0249$ .

Přístup ke zpracování chybějících hodnot: Přístup založený na pozorovaném selhání (OF). V rámci přístupu založeného na OF bylo selhání definováno

jako všechny subjekty, u kterých se vyvinula klinicky významná CMV infekce nebo které předčasně ukončily studii s CMV viremií od 14. týdne (~100 dní) do 28. týdne (~200 dní) po HSCT.

n=počet subjektů v každé léčebné skupině.

n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.

**P002: Dospělí CMV séronegativní příjemci transplantované ledviny od CMV séropozitivního dárce [D+/R-]**

Pro vyhodnocení profylaxe letermovirem jako preventivní strategie u CMV onemocnění u příjemců transplantované ledviny byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, aktivním komparátorem kontrolovaném klinickém hodnocení non-inferiority fáze 3 (P002) u dospělých příjemců transplantované ledviny s vysokým rizikem [D+/R-]. Subjekty byly randomizovány (1:1) k podávání buď letermoviru nebo valgancikloviru. Letermovir byl podáván současně s aciklovirem. Valganciklovir byl podáván současně s placebem k acikloviru. Randomizace byla stratifikována podle použití nebo nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce. Užívání letermoviru nebo valgancikloviru bylo zahájeno mezi 0. a 7. dnem po transplantaci ledviny a pokračovalo do 28. týdne (~200 dnů) po transplantaci. Subjekty byly monitorovány do 52. týdne po transplantaci.

Mezi 589 léčenými subjekty dostalo 292 subjektů letermovir a 297 dostalo valganciklovir. Medián věku byl 51 let (rozmezí: 18 až 82 let); 72 % byli muži; 84 % byli běloši; 2 % byli Asijci; 9 % byli černoši; 17 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; a 60 % obdrželo ledvinu od zemřelého dárce. Nejčastějšími primárními důvody k transplantaci byly vrozené cystické onemocnění ledvin (17 %), hypertenze (16 %) a diabetes/diabetická nefropatie (14 %).

*Primární cílový parametr účinnosti*

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie P002 byla incidence onemocnění CMV (onemocnění cílových orgánů CMV nebo syndrom CMV, potvrzené nezávislou posuzovací komisí) do 52. týdne po transplantaci. Byl použit přístup založený na OF, kdy subjekty, které z jakéhokoli důvodu předčasně ukončily studii nebo jim v daném časovém bodě chyběly údaje, nebyly považovány za selhání.

Letermovir prokázal non-inferioritu k valgancikloviru v analýze primárního cílového parametru, jak ukazuje tabulka 5.

**Tabulka 5: P002 Výsledky účinnosti u příjemců transplantované ledviny (OF přístup, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (n=289) n (%)	Valganciklovir (n=297) n (%)
CMV onemocnění* do 52. týdne	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratifikovaný rozdíl v léčbě (letermovir-valganciklovir) <sup>†</sup> Rozdíl (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* Případy onemocnění CMV potvrzené nezávislou posuzovací komisí.

<sup>†</sup> 95% CI pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku pro léčebné rameno u každé vrstvy (použití/nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce).

‡ Na základě 10% rozpětí non-inferiority je letermovir non-inferiorní ve srovnání s valganciklovirem. Přístup ke zpracování chybějících hodnot: Přístup založený na pozorovaném selhání (OF). V rámci přístupu založeného na OF nejsou účastníci, kteří z jakéhokoli důvodu předčasně ukončí studii, považováni za selhání.

Poznámka: Subjektům randomizovaným do skupiny letermoviru byl podáván aciklovir k profylaxi infekce *herpes simplex virem* (HSV) a *varicella zoster virem* (VZV). Subjektům randomizovaným do skupiny valgancikloviru bylo podáváno placebo k acikloviru.

n=počet subjektů v každé léčebné skupině.

n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.

Účinnost byla srovnatelná ve všech podskupinách, včetně pohlaví, věku, rasy, regionu a použití/nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem PREVYMIS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při profylaxi CMV infekce (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika letermoviru byla popsána po perorálním a intravenózním podání zdravým subjektům. Expozice letermoviru se zvyšovala více než na dávce závislým způsobem při perorálním i intravenózním podání. Pravděpodobným mechanismem je saturace/autoinhibice OATP1B1/3. Farmakokinetika letermoviru byla také popsána po perorálním a intravenózním podání příjemcům HSCT (tabulka 6) a po perorálním podání příjemcům transplantované ledviny (tabulka 7).

### *Zdravé subjekty*

Při perorálním podávání letermoviru 480 mg jednou denně byly geometrické průměrné hodnoty AUC a  $C_{max}$  v rovnovážném stavu 71 500 ng•hod/ml, respektive 13 000 ng/ml.

Letermovir dosáhl rovnovážného stavu za 9 až 10 dní s akumulacním poměrem 1,2 pro AUC a 1 pro  $C_{max}$ .

### *Příjemci HSCT*

AUC letermoviru byla odhadnuta z údajů studie fáze 3 P001 za pomoci populačních farmakokinetických analýz (viz tabulka 6). Rozdíly v expozicích mezi léčebnými režimy nejsou klinicky významné; účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozic pozorovaných ve studii P001.

**Tabulka 6: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u příjemců HSCT**

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózně, bez cyklosporinu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózně, s cyklosporinem	70 300 (46 200, 106 000)
* Populační post-hoc predikce z populační analýzy farmakokinetiky s využitím údajů ze studie fáze 3	

### *Příjemci transplantované ledviny*

AUC letermoviru byla odhadnuta pomocí populační farmakokinetické analýzy s použitím údajů klinické studie fáze 3 P002 (viz tabulka 7). Účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozičních pozorovaných ve studii P002.

**Tabulka 7: Hodnoty AUC (ng·hod/ml) letermoviru u příjemců transplantované ledviny**

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	57 700 (26 900; 135 000)

\* Mediány a 90% predikční intervaly jsou založeny na simulacích využívajících populační FK model fáze 3 s interindividuální variabilitou.  
Poznámka: Farmakokinetika (FK) letermoviru nebyla studována po intravenózním podání u příjemců transplantované ledviny; avšak projektovaná AUC po intravenózním podání je podobná modelové predikci AUC po intravenózním podání u příjemců HSCT (tabulka 6).

### Absorpce

Letermovir byl rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu ( $t_{max}$ ) 1,5 až 3,0 hodiny a nastává dvoufázový pokles koncentrace. U příjemců HSCT byla při podávání 480 mg letermoviru perorálně jednou denně bez cyklosporinu biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 35 %. Interindividuální variabilita biologické dostupnosti byla odhadnuta na přibližně 37 %. U příjemců transplantované ledviny byla biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 60 % při perorálním podání 480 mg letermoviru jednou denně bez cyklosporinu.

### *Vliv cyklosporinu*

U příjemců HSCT se při současném podávání cyklosporinu zvyšovaly plazmatické koncentrace letermoviru v důsledku inhibice OATP1B. Biologická dostupnost letermoviru byla odhadnuta na přibližně 85 %, pokud se pacientům podávalo 240 mg letermoviru perorálně jednou denně s cyklosporinem.

Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, je doporučená dávka letermoviru 240 mg jednou denně (viz bod 4.2).

### *Vliv potravy*

U zdravých subjektů nemělo perorální podání jedné 480mg dávky letermoviru se standardním vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem žádný vliv na celkovou expozici (AUC) a vedlo k přibližně 30% zvýšení maximálních hladin ( $C_{max}$ ) letermoviru. Letermovir lze perorálně podávat s jídlem nebo bez jídla, jak tomu bylo v klinických hodnoceních (viz bod 4.2).

### Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz se po intravenózním podání příjemcům HSCT průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu odhaduje na 45,5 litru.

Letermovir je *in vitro* rozsáhle vázán (98,2 %) na proteiny lidské plasmy, a to nezávisle na hodnoceném koncentračním rozmezí (3 mg/l až 100 mg/l). Jistá saturace byla pozorována při nižších koncentracích. Při hodnocení *in vitro* je poměr letermoviru mezi krví a plasmou 0,56 a není závislý na koncentračním rozmezí (0,1 až 10 mg/l).

V předklinických studiích distribuce se letermovir distribuoval do orgánů a tkání, kdy nejvyšší koncentrace byly pozorovány v gastrointestinálním traktu, žlučovodu a játrech a s nízkými koncentracemi v mozku.

### Biotransformace

Většinu látek v plasmě, které nějak souvisejí s letermovirem, tvoří nezměněná mateřská látka (96,6 %). V plasmě nebyly detekovány žádné významné metabolity. Letermovir se částečně eliminuje glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1/1A3.

### Eliminace

U zdravých subjektů je při intravenózní dávce letermoviru 480 mg průměrná hodnota zdánlivého eliminačního poločasu přibližně 12 hodin. Hlavní eliminační cestou letermoviru je vylučování do žluči i přímá glukuronidace. Tento proces zahrnuje transportéry jaterního vychytávání OATP1B1 a 3, následované glukuronidací katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je u příjemců HSCT po intravenózním podání 480 mg zdánlivá clearance letermoviru v rovnovážném stavu odhadována na 4,84 l/hod. Interindividuální variabilita clearance se odhaduje na 24,6 %.

### Exkrece

Po perorálním podání radioaktivně značeného letermoviru bylo 93,3 % radioaktivity zjištěno ve stolici. Většina letermoviru byla vyloučena žlučí jako nezměněná mateřská látka s menším množstvím (6 % dávky) acylglukuronidového metabolitu ve stolici. Acyl-glukuronid je ve stolici nestabilní. Vylučování letermoviru do moči bylo zanedbatelné (<2 % dávky).

### Farmakokinetika u zvláštních populací

#### *Porucha funkce jater*

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (Child-Pughova třída B [CP-B], skóre 7-9) a těžkou (Child-Pughova třída C [CP-C], skóre 10 - 15) poruchou funkce jater přibližně 81 % a 4krát vyšší. Změny expozice letermoviru u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater nejsou klinicky relevantní.

Výrazné vzestupy expozice volného letermoviru se předpokládají u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

##### *Klinická studie u populace s poruchou funkce ledvin*

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (eGFR 31 až 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a těžkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin o přibližně 115, respektive 81 % vyšší. Tyto změny expozice letermoviru v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin se nepovažují za klinicky relevantní. Subjekty s onemocněním ledvin v konečném stádiu studovány nebyly.

#### *Po transplantaci ledviny (P002)*

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla AUC letermoviru přibližně o 12 % vyšší u subjektů s lehkou (CrCl větší než nebo rovnou 60 až méně než 90 ml/min), o 27 % vyšší u subjektů se středně těžkou (CrCl větší než nebo rovnou 30 až méně než 60 ml/min) a o 35 % vyšší u subjektů s těžkou (CrCl větší než nebo rovnou 15 až méně než 30 ml/min) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s jedinci s CrCl větší než nebo rovnou 90 ml/min. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.

#### *Tělesná hmotnost*

Na základě populačních farmakokinetických analýz u zdravých subjektů se odhaduje, že v porovnání se subjekty s tělesnou hmotností 67 kg je u subjektů s tělesnou hmotností 80 až 100 kg AUC letermoviru o 18,7 % nižší. Na základě populační farmakokinetické analýzy u příjemců transplantované ledviny (P002) se odhaduje, že AUC letermoviru je o 26 % nižší u subjektů s tělesnou hmotností vyšší než 80 kg ve srovnání se subjekty s tělesnou hmotností nižší než nebo rovnou 80 kg. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné.

#### *Rasa*

Na základě populačních farmakokinetických analýz u zdravých subjektů se odhaduje, že AUC letermoviru je v porovnání s bělochy u Asijců o 33,2 % vyšší. Tato změna není klinicky významná.

#### *Pohlaví*

Na základě populačních farmakokinetických analýz není v porovnání s muži u žen ve farmakokinetice letermoviru žádný rozdíl.

#### *Starší osoby*

Na základě populačních farmakokinetických analýz nemá věk na farmakokinetiku letermoviru žádný vliv. Na základě věku není nutná úprava dávkování.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Obecná toxicita

Ireverzibilní testikulární toxicita byla zaznamenána pouze u potkanů při systémových expozicích (AUC)  $\geq 3$ násobných oproti expozicím u lidí při doporučené humánní dávce. Tato toxicita se vyznačovala degenerací seminiferózních tubulů a oligospermii a zbytky buněk v nadvarlatech se sníženou hmotností varlat a nadvarlat. Při expozicích (AUC) podobných expozicím u lidí při doporučené humánní dávce nebyla testikulární toxicita u potkanů pozorována. Testikulární toxicita nebyla pozorována u myši ani opic při nejvyšších testovaných dávkách při expozicích až 4násobných, respektive 2násobných v porovnání s expozicemi u lidí při doporučené humánní dávce. Význam pro lidi není znám.

Je známo, že hydroxypropylbetadex může u potkanů vyvolat vakuolizaci ledvin, pokud se podává intravenózně v dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Vakuolizace byla zaznamenána v ledvinách potkanů, kterým se podával intravenózně letermovir formulovaný s 1500 mg/kg/den cyklodextrinovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadex.

#### Karcinogeneze

Šestiměsíční studie karcinogenity po perorálním podání na RasH2 transgenních (Tg.RasH2) myších neprokázala žádné známky tumorigeneze významné pro člověka až do nejvyšších testovaných dávek, 150 mg/kg/den u samců a 300 mg/kg/den u samic.

#### Mutogeneze

Letermovir nebyl genotoxický v řadě testů *in vitro* nebo *in vivo*, včetně testů mikrobiální mutogeneze, chromozomální aberace v ovariálních buňkách křečička čínského a u testů mikrojádra u myši *in vivo*.

#### Reprodukce

##### *Fertilita*

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky letermoviru na samičí fertilitu. U potkaních samců byla při systémových expozicích  $\geq 3$ násobně

překračujících AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorována snížená koncentrace spermií, snížená motilita spermií a snížená plodnost (viz Obecná toxicita).

U opic, kterým se podával letermovir, nebyly na základě histopatologického vyšetření, měření velikosti varlat, analýzy hormonů v krvi (folikuly stimulující hormon, inhibin B a testosteron) a vyšetření spermatu (počty, motilita a morfologie spermií) při systémových expozicích přibližně 2násobných oproti AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorovány žádné důkazy testikulární toxicity.

### Vývoj

U potkanů byla při dávce 250 mg/kg/den (přibližně 11násobek AUC při doporučené humánní dávce) zaznamenána toxicita pro matku (včetně sníženého přibývání na váze); u potomstva byla pozorována snížená hmotnost plodu s opožděnou osifikací, mírně edematózní plody a zvýšená incidence zkrácené pupečnickové šňůry a variací a malformací obratlů, žeber a pánve. Při dávce 50 mg/kg/den (přibližně 2,5násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyly žádné účinky na matku ani žádné účinky na vývoj zaznamenány.

U králíků byla mateřská toxicita (včetně mortality a zmetání) zaznamenána při dávce 225 mg/kg/den (přibližně 2násobek AUC při doporučené humánní dávce); u potomstva byla pozorována zvýšená incidence malformací a variací obratlů a žeber.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje se letermovir podával perorálně březím potkanům. Ani při nejvyšších testovaných expozicích (2násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyla žádná vývojová toxicita pozorována.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E460)  
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)  
Povidon (E1201)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
Magnesium-stearát (E470b)

#### Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy  
Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetin (E1518)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (pouze 480mg tablety) (E172)  
Karnaubský vosk (E903)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení 28 x 1 tableta v polyamid/Al/PVC –Al perforovaných jednodávkových blistrech

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. ledna 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 24. srpna 2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok  
PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 240 mg letermoviru (12 ml v injekční lahvičce).  
Jeden ml obsahuje 20 mg letermoviru.

### PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 480 mg letermoviru (24 ml v injekční lahvičce).  
Jeden ml obsahuje 20 mg letermoviru.

### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg (1 mmol) sodíku na jednu 240mg injekční lahvičku.  
Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg (2 mmol) sodíku na jednu 480mg injekční lahvičku.

Jedna 240mg dávka (12ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 1 800 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu).

Jedna 480mg dávka (24ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 3 600 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu).

Další informace naleznete v bodě 4.2.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)  
Čirá, bezbarvá tekutina  
pH mezi 7 a 8

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Přípravek PREVYMIS je indikován k profylaxi rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých CMV séronegativních příjemců, kteří dostali transplantovanou ledvinu od CMV séropozitivního dárce [D+/R-].

Je nutno věnovat pozornost oficiálním pokynům ke správnému používání antivirotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku PREVYMIS musí zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo po transplantaci ledviny.

### Dávkování

Přípravek PREVYMIS je k dispozici rovněž pro perorální podání (240mg a 480mg potahované tablety).

Přípravek PREVYMIS ve formě tablet a koncentrátu pro infuzní roztok lze zaměňovat podle rozhodnutí lékaře, přičemž úprava dávkování není nutná.

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 480 mg jednou denně.

### *HSCT*

Přípravek PREVYMIS se má nasadit po provedení HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit v den transplantace, a ne později než 28. den po HSCT. Přípravek PREVYMIS lze nasadit před nebo po přihojení štěpu. Profylaxe přípravkem PREVYMIS má pokračovat po dobu 100 dní po HSCT.

Dlouhodobá profylaxe přípravkem PREVYMIS trvající déle než 100 dní po HSCT může být u některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV přínosná (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost podávání přípravku PREVYMIS po dobu více než 200 dní nebyly studovány v klinických hodnoceních.

### *Transplantace ledviny*

Přípravek PREVYMIS se má nasadit v den transplantace, a ne později než 7 dní po transplantaci ledviny, a má pokračovat po dobu 200 dní po transplantaci.

### *Úprava dávky*

Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, má se dávka přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.5 a 5.2).

- Jestliže se začne podávat cyklosporin po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS, další dávka přípravku PREVYMIS má být snížena na 240 mg jednou denně.
- Jestliže po zahájení léčby přípravkem PREVYMIS bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka přípravku PREVYMIS má být zvýšena na 480 mg jednou denně.
- Jestliže je dávkování cyklosporinu dočasně vysazeno v důsledku vysokých hladin cyklosporinu, není nutná úprava dávky přípravku PREVYMIS.

### *Vynechaná dávka*

Pokud dojde k vynechání dávky, má se pacientovi podat, jakmile je to možné. Pokud už je čas na další dávku, přeskočte vynechanou dávku a vraťte se k obvyklému schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, ani nepodávejte vyšší než předepsanou dávku.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Na základě věku není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Při lehké (Child-Pughova třída A) až středně těžké (Child-Pughova třída B) poruše funkce jater není úprava dávkování přípravku PREVYMIS nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Kombinovaná porucha funkce jater a ledvin*

U pacientů se současnou středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se přípravek PREVYMIS nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování přípravku PREVYMIS. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří jsou na dialýze, nebo bez ní, nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování. Účinnost a bezpečnost nebyly u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu stanoveny.

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok obsahuje hydroxypropylbetadex. Předpokládaná klinická expozice hydroxypropylbetadexu při intravenózním podání letermoviru je přibližně 3 600 mg/den pro dávku 480 mg letermoviru. Případy poškození ledviny hydroxypropylbetadexem nebyly v humánních studiích s intravenózním podáním letermoviru po dobu trvání léčby až 47 dní zaznamenány. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min), kteří dostávají přípravek PREVYMIS, může dojít k nahromadění hydroxypropylbetadexu (viz bod 5.3). Hladiny kreatininu v séru se u těchto pacientů mají pečlivě sledovat.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku PREVYMIS u pacientů mladších 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentráту pro infuzní roztok vyžaduje před podáním ředění (viz bod 6.6).

Naředěný roztok přípravku PREVYMIS musí být podáván pomocí sterilního polyethersulfonového (PES) in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu. Naředěný roztok nepodávejte pomocí jiného než sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.

Přípravek PREVYMIS se má podávat pouze intravenózní infuzí. Přípravek PREVYMIS se nemá podávat pod intravenózním tlakem nebo bolusem.

Po naředění je nutno přípravek PREVYMIS podávat intravenózní infuzí přes periferní nebo centrální žilní katetr po dobu přibližně 60 minut. Je nutno podat celý obsah intravenózního vaku.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem:

Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Monitorování CMV DNA u příjemců HSCT

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byly bezpečnost a účinnost letermoviru prokázány u pacientů s HSCT, u nichž byl před zahájením profylaxe výsledek testu na CMV DNA negativní. CMV DNA byla sledována každý týden do 14. týdne po transplantaci a poté do 24. týdne každé 2 týdny.

V případech klinicky významné hladiny CMV DNA v krvi nebo onemocnění způsobeného CMV byla profylaxe letermovirem ukončena a byla zahájena standardní preemptivní léčba (PET, *pre-emptive therapy*) nebo léčba onemocnění. U pacientů, u kterých byla zahájena profylaxe letermovirem a výchozí test na CMV DNA byl pozitivní, bylo možno v profylaxi pokračovat, pokud nebyla splněna kritéria pro preemptivní léčbu (viz bod 5.1).

##### Riziko nežádoucích účinků nebo snížené terapeutické účinnosti v důsledku lékových interakcí

Současné podávání přípravku PREVYMIS a určitých léčivých přípravků může vést ke známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím, z nichž některé mohou vést k:

- možným klinicky významným nežádoucím účinkům vyplývajícím z vyšší expozice současně podávaných léčivých přípravků nebo letermoviru.
- významnému poklesu plazmatických koncentrací souběžně podávaného léčivého přípravku, což může vést ke snížené terapeutické účinnosti souběžně podávaného léčivého přípravku.

Ohledně kroků, kterými se těmto známým nebo potenciálně významným lékovým interakcím zabrání, včetně doporučení ohledně dávkování, viz tabulka 1 (viz body 4.3 a 4.5).

##### Lékové interakce

Přípravek PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivé monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (viz bod 4.5).

Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se obecně doporučuje častější monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu a sirolimu (viz bod 4.5).

Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Proto se v případě vorikonazolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM).

Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout.

Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OATP1B1/3, jako jsou mnohé statiny (viz bod 4.5 a tabulka 1).

##### Podání pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentráту pro infuzní roztok může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Podání naředěného roztoku přípravku PREVYMIS vždy vyžaduje použití sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu, bez ohledu na to, jestli jsou tyto přípravku vlastní částice viditelné v injekční lahvičce nebo naředěném roztoku (viz body 4.2 a 6.6).

## Pomocné látky

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg (nebo 1 mmol) sodíku v jedné 240mg injekční lahvičce, což odpovídá 1,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg (nebo 2 mmol) sodíku v jedné 480mg injekční lahvičce, což odpovídá 2,30 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### Cyklodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 800 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu) v jedné 12ml injekční lahvičce (240 mg dávka).

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 600 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu) v jedné 24ml injekční lahvičce (480 mg dávka).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Obecné informace o rozdílech v expozici mezi různými režimy podávání letermoviru:

- Odhadovaná plazmatická expozice letermoviru se liší v závislosti na zvoleném dávkovacím režimu (viz tabulka v bodě 5.2.). Proto budou klinické důsledky lékových interakcí letermoviru záviset na tom, jaký režim podávání letermoviru se použije a zda se letermovir kombinuje s cyklosporinem či nikoli.
- Kombinace cyklosporinu a letermoviru může v porovnání s letermovirem samotným vést k výraznějším nebo dalším účinkům na souběžně podávané léčivé přípravky (viz tabulka 1).

### Vliv jiných léčivých přípravků na letermovir

Eliminačními *in vivo* cestami letermoviru jsou exkrece do žluči a glukuronidace. Relativní význam těchto cest není známý. Obě eliminační cesty zahrnují aktivní vychytávání do hepatocytů prostřednictvím transportérů OATP1B1/3 jaterní buňky. Po vstupu do buněk je letermovir glukuronidován prostřednictvím UGT1A1 a 3. Rovněž se zdá, že letermovir v játrech a ve střevě podstupuje eflux zprostředkovaný P-gp a BCRP (viz bod 5.2).

### Induktory enzymů metabolizujících nebo transportujících léčiva

Současné podávání přípravku PREVYMIS (s anebo bez cyklosporinu) se silnými a středně silnými induktory transportérů (např. P-gp) a/nebo enzymů (např. UGT) není doporučeno, protože může dojít k subterapeutickým expozicím letermoviru (viz tabulka 1).

- Příklady silných induktorů zahrnují rifampicin, fenytoin, karbamazepin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifabutin a fenobarbital.
- Příklady středně silných induktorů zahrnují thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz a etravirin.

Současné podávání rifampicinu vedlo k počátečnímu zvýšení plazmatických koncentrací letermoviru (z důvodu inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp), což není klinicky relevantní, následované klinicky relevantním poklesem plazmatických koncentrací letermoviru (z důvodu indukce P-gp/UGT) za pokračujícího podávání rifampicinu (viz tabulka 1).

## Další vliv jiných přípravků na letermovir při kombinaci s cyklosporinem

### *Inhibitory OATP1B1 nebo 3*

Současné podávání přípravku PREVYMIS s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 240 mg jednou denně (viz tabulka 1 a body 4.2 a 5.2). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost.

- Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klarithromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir).

### *Inhibitory P-gp/BCRP*

Výsledky získané *in vitro* ukazují, že letermovir je substrátem P-gp/BCRP. Změny plazmatických koncentrací letermoviru v důsledku inhibice P-gp/BCRP itraconazolem nebyly klinicky relevantní.

## Vliv letermoviru na jiné léčivé přípravky

### *Léčivé přípravky eliminované zejména metabolizací nebo ovlivňované aktivním transportem*

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem enzymů a transportérů. Pokud není určitý enzym nebo transportér rovněž inhibován (viz dále), lze očekávat indukci. Proto může letermovir potenciálně vyvolat sníženou plazmatickou expozici a případně sníženou účinnost současně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně eliminovány metabolizací nebo aktivním transportem.

Rozsah indukčního účinku závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává s cyklosporinem.

Plný indukční účinek lze očekávat po 10 až 14 dnech léčby letermovirem. Doba potřebná k dosažení rovnovážného (ustáleného) stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku rovněž ovlivní dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plazmatické koncentrace.

*In vitro* je letermovir v koncentracích, které jsou relevantní *in vivo*, inhibitorem CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 a OAT3. Jsou k dispozici studie *in vivo*, které vedle vlivu na CYP2C19 hodnotí čistý vliv na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3. Čistý vliv *in vivo* na další uvedené enzymy a transportéry není znám. Podrobné informace jsou uvedeny níže.

Není známo, zda letermovir může mít vliv na expozici piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B a mikafunginu. Potenciální interakce mezi letermovirem a těmito léčivými přípravky nebyly studovány. Existuje teoretické riziko snížené expozice v důsledku indukce, nicméně rozsah tohoto účinku, a tedy jeho klinická relevance, nejsou v současnosti známy.

### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A*

Letermovir je *in vivo* středně silným inhibitorem CYP3A. Současné podávání přípravku PREVYMIS s perorálním midazolamem (substrát CYP3A) vede ke 2- až 3násobnému zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu. Současné podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantním zvýšením plazmatických koncentrací současně podávaných substrátů CYP3A (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují některá imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitory HMG-CoA reduktázy a amiodaron (viz tabulka 1). Pimozid a námelové alkaloidy jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Rozsah inhibičního účinku na CYP3A závisí na cestě podání letermoviru a na tom, zda se současně podává cyklosporin.

V důsledku časově závislé inhibice a současné indukci může být čistého enzymového inhibičního účinku dosaženo až po 10 – 14 dnech. Doba potřebná k dosažení rovnovážného stavu konkrétního dotčeného léčivého přípravku bude rovněž mít vliv na dobu potřebnou k dosažení plného účinku na plazmatickou koncentraci. Po ukončení léčby trvá 10 až 14 dní, než inhibiční účinek vymizí.

Monitorování, pokud se provádí, se doporučuje během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru (viz bod 4.4) i po změně cesty podávání letermoviru.

#### *Léčivé přípravky transportované OATP1B1/3*

Letermovir je inhibítozem transportérů OATP1B1/3. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu zvýšení plazmatických koncentrací současně podávaných substrátů OATP1B1/3.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují inhibitory HMG-CoA reductázy, fexofenadin, repaglinid a glyburid (viz tabulka 1). Tento vliv je výraznější po intravenózním podání letermoviru než po perorálním podání, pokud porovnáváme režimy podávání letermoviru bez cyklosporinu. Závažnost inhibice OATP1B1/3 pro současně podávané léčivé přípravky je pravděpodobně větší, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem (což je silný inhibitor OATP1B1/3). To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby substrátem OATP1B1/3.

#### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C9 a/nebo CYP2C19*

Současné podávání přípravku PREVYMIS s vorikonazolem (substrát CYP2C19) vede k významně sníženým plazmatickým koncentracím vorikonazolu, což ukazuje, že letermovir je induktorem CYP2C19. CYP2C9 je pravděpodobně rovněž indukován. Letermovir má potenciál snížit expozici substrátům CYP2C9 a/nebo CYP2C19, což potenciálně vede k subterapeutickým hladinám.

- Příklady takových léčivých přípravků zahrnují warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (viz tabulka 1). Předpokládá se, že tento vliv bude méně výrazný u perorálně podávaného letermoviru bez cyklosporinu, než u intravenózně podávaného letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu, nebo perorálně podávaného letermoviru s cyklosporinem. To je nutno brát v úvahu při změně režimu podávání letermoviru během léčby přípravkem, který je substrátem CYP2C9 nebo CYP2C19. Viz také obecné informace o indukci uvedené výše, které se týkají časového průběhu interakce.

#### *Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C8*

Letermovir *in vitro* inhibuje CYP2C8, ale na základě svého indukčního potenciálu může rovněž indukovat CYP2C8. *In vivo* je čistý efekt neznámý.

- Příkladem léčivých přípravků, které jsou eliminovány hlavně CYP2C8, je repaglinid (viz tabulka 1). Současné podávání repaglinidu a letermoviru s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu se nedoporučuje.

#### *Léčivé přípravky transportované P-gp ve střevě*

Letermovir je induktorem intestinálního P-gp. Podávání přípravku PREVYMIS může vést ke klinicky relevantnímu poklesu plazmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků, které jsou ve střevě významně transportovány pomocí P-gp, jako je dabigatran a sofosbuvir.

#### *Léčivé přípravky metabolizované CYP2B6, UGT1A1 nebo transportované BCRP nebo OATP2B1*

Letermovir je *in vivo* obecným induktorem, ale bylo rovněž pozorováno, že *in vitro* inhibuje CYP2B6, UGT1A1, BCRP a OATP2B1. Čistý vliv *in vivo* není znám. Proto se plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů, mohou při současném podávání s letermovirem zvýšit nebo snížit. Lze doporučit další sledování; viz souhrny údajů o přípravku k těmto léčivým přípravkům.

- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2B6, zahrnují bupropion.
- Příklady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány UGT1A1, jsou raltegravir a dolutegravir.
- Příklady léčivých přípravků, které jsou transportovány BCRP, zahrnují rosuvastatin a sulfasalazin.
- Příkladem léčivého přípravku transportovaného OATP2B1 je celiprolol.

#### *Léčivé přípravky transportované renálním transportérem OAT3*

Údaje *in vitro* ukazují, že letermovir je inhibítozem OAT3; proto může letermovir být inhibítozem OAT3 *in vivo*. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3 mohou být zvýšeny.

- Příklady léčivých přípravků transportovaných OAT3 zahrnují ciprofloxacin, tenofovir, imipenem a cilastatin.

### Obecné informace

Pokud se kvůli léčbě přípravkem PREVYMIS upraví dávkování současně podávaných léčivých přípravků, po dokončení léčby přípravkem PREVYMIS se musí dávkování opět upravit. Úprava dávkování může být rovněž potřebná při změně cesty podání nebo změně imunosupresiva.

Tabulka 1 uvádí přehled prokázaných nebo potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Popsané lékové interakce jsou založeny na studiích provedených s přípravkem PREVYMIS nebo jde o predikované lékové interakce, které se u přípravku PREVYMIS mohou objevit (viz body 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

**Tabulka 1: Interakce a dávkovací doporučení pro jiné léčivé přípravky. Mějte prosím na paměti, že tabulka není rozsáhlá, ale poskytuje příklady klinicky relevantních interakcí. Viz také obecný text o lékových interakcích výše.**

Studie interakcí byly provedeny s perorálním letermovirem bez cyklosporinu, pokud není specifikováno jinak. Mějte prosím na paměti, že interakční potenciál a klinické důsledky se mohou měnit v závislosti na tom, zda se letermovir podává perorálně nebo intravenózně a zda se současně podává cyklosporin. Při změně cesty podávání nebo změně imunosupresiva je nutno zrevidovat doporučení týkající se současného podávání.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
nafcillin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Nafcillin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a nafcillinu není doporučeno.
<b>Antimykotika</b>		
flukonazol (400 mg jednorázová dávka)/letermovir (480 mg jednorázová dávka)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interakce v ustáleném stavu nebyly studovány. Očekává se: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Úprava dávkování není nutná.



Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
itakonazol (200 mg jednou denně p.o.)/letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↔ itakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Úprava dávkování není nutná.
posakonazol <sup>‡</sup> (300 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Úprava dávkování není nutná.
vorikonazol <sup>‡</sup> (200 mg dvakrát denně)/ letermovir (480 mg denně)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (indukce CYP2C9/19)	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se monitorování terapeutických hladin vorikonazolu, a to první 2 týdny po nasazení nebo vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva.
<b>Antimykobakteriální látky</b>		
rifabutin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Rifabutin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifabutinu není doporučeno.
rifampicin		Vícenásobné dávky rifampicinu snižují plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a rifampicinu není doporučeno.
(600 mg jednorázová dávka p.o.)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	
(600 mg jednorázová dávka intravenózně)/ letermovir (480 mg jednorázová dávka p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp)	
(600 mg jednou denně p.o.)/ letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Součet inhibice OATP1B1/3 a/nebo P-gp a indukce P-gp/UGT)	

<b>Současně podávané léčivo</b>	<b>Vliv na koncentraci<sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C<sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS</b>
(600 mg jednou denně p.o. (24 hodin po rifampicinu)) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg jednou denně p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (indukce P-gp/UGT)	
<b>Antipsychotika</b>		
thioridazin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Thioridazin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a thioridazinu není doporučeno.
<b>Antagonisté endotelinových receptorů</b>		
bosentan	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Bosentan může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a bosentanu není doporučeno.
<b>Antivirotika</b>		
aciklovir <sup>‡</sup> (400 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Úprava dávkování není nutná.
valaciklovir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ valaciklovir	Úprava dávkování není nutná.
<b>Rostlinné přípravky</b>		
třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Třezalka tečkovaná může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a třezalky tečkované je kontraindikováno.
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		
efavirenz	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir (indukce P-gp/UGT)  ↑ nebo ↓ efavirenz (inhibice nebo indukce CYP2B6)	Efavirenz může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a efavirentu není doporučeno.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Tato antivirotika mohou snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS s těmito antivirotiky není doporučeno.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Inhibitory HMG-CoA reduktázy</b>		
atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie. Dávka atorvastatinu nemá při současném podávání s přípravkem PREVYMIS přesáhnout 20 mg denně <sup>#</sup> .  I když to nebylo studováno, pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, předpokládá se, že míra zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu bude vyšší než při současném podávání s přípravkem PREVYMIS samotným. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, užívání atorvastatinu je kontraindikováno.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reduktázy  (inhibice CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir může podstatně zvyšovat plazmatické koncentrace těchto statinů. Současné podávání se samotným přípravkem PREVYMIS se nedoporučuje.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, podávání těchto statinů je kontraindikováno.
fluvastatin, pravastatin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ inhibitory HMG-CoA reduktázy  (inhibice OATP1B1/3 a/nebo BCRP)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace statinů.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s těmito statiny, může být nutné snížit dávku statinu <sup>#</sup> . Je nutno pečlivě monitorovat se statiny související nežádoucí příhody, jako je myopatie.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, pravastatin se nedoporučuje, zatímco u fluvastatinu může být nezbytné snížení dávky <sup>#</sup> . Je nutno pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů, jako je myopatie.
<b>Imunosupresiva</b>		
cyklosporin (50 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ cyklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (inhibice CYP3A)	

Současné podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
cyklosporin (200 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg denně)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (inhibice OATP1B1/3)	Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, je nutno dávku přípravku PREVYMIS snížit na 240 mg jednou denně (viz body 4.2, a 5.1).  Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací cyklosporinu v plné krvi, přičemž dávku cyklosporinu je nutno odpovídajícím způsobem upravit <sup>#</sup> .
mofetil-mykofenolát (1 g jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↔ kyselina mykofenolová AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Úprava dávkování není nutná.
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (inhibice CYP3A)  Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrace sirolimu v plné krvi, přičemž dávku sirolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit <sup>#</sup> .  Při zahájení nebo ukončení současného podávání cyklosporinu s přípravkem PREVYMIS se doporučuje časté monitorování koncentrace sirolimu.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, přečtěte si ohledně specifických dávkovacích doporučení při podávání sirolimu s cyklosporinem také souhrn údajů o přípravu s obsahem sirolimu.  Při současném podávání přípravku PREVYMIS s cyklosporinem může být míra zvýšení koncentrace sirolimu vyšší než při podávání samotného přípravku PREVYMIS.
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (480 mg denně)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (inhibice CYP3A)	

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
takrolimus (5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (80 mg dvakrát denně)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)	Během léčby přípravkem PREVYMIS, při změně cesty jeho podávání a při jeho vysazení je nutné časté monitorování koncentrací takrolimu v plné krvi, přičemž dávku takrolimu je nutno odpovídajícím způsobem upravit #.
<b>Perorální kontraceptiva</b>		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG)‡ (0,15 mg) jednorázová dávka/ letermovir (480 mg denně)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Úprava dávkování není nutná.
další systémově působící perorální kontraceptivní steroidy	riziko ↓ kontraceptivní steroidy	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace jiných kontraceptivních steroidů, čímž ovlivní jejich účinnost. K zajištění odpovídajícího antikoncepčního účinku perorálního kontraceptiva je nutno volit přípravky obsahující EE a LNG.
<b>Antidiabetika</b>		
repaglinid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ nebo ↓ repaglinid (indukce CYP2C8, inhibice CYP2C8 a OATP1B)	Letermovir může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace repaglinidu. (Čistý vliv není znám).  Současné podávání se nedoporučuje.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, předpokládá se, že plazmatické koncentrace repaglinidu se v důsledku další inhibice OATP1B cyklosporinem zvýší. Současné podávání se nedoporučuje#.
glyburid	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ glyburid  (inhibice OATP1B1/3, inhibice CYP3A, indukce CYP2C9)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace glyburidu.  V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru se doporučuje časté monitorování koncentrace glukózy.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, ohledně specifických dávkovacích doporučení si přečtěte také souhrn údajů o přípravu s obsahem glyburidu.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci † průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Antiepileptika (viz také obecný text)</b>		
karbamazepin, fenobarbital	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Karbamazepin nebo fenobarbital mohou snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a karbamazepinu nebo fenobarbitalu není doporučeno.
fenytoin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)  ↓ fenytoin  (indukce CYP2C9/19)	Fenytoin může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru.  Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace fenytoinu.  Současné podávání přípravku PREVYMIS a fenytoinu není doporučeno.
<b>Perorální antikoagulantia</b>		
warfarin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ warfarin  (indukce CYP2C9)	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace warfarinu.  Pokud se současně s přípravkem PREVYMIS podává warfarin, je nutno často kontrolovat INR - mezinárodní normalizovaný poměr#. V prvních dvou týdnech po nasazení nebo vysazení letermoviru i po změně cesty podávání letermoviru nebo imunosupresiva se doporučuje monitorování.
dabigatran	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ dabigatran  (indukce intestinálního P-gp)	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace dabigatranu a může snižovat účinnost dabigatranu. Kvůli riziku snížené účinnosti dabigatranu je nutno se vyhnout současnému podávání dabigatranu.  Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, je dabigatran kontraindikován.

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
<b>Sedativa</b>		
<p>midazolam (1 mg jednorázová dávka intravenózně)/ letermovir (240 mg jednou denně p.o.)</p> <p>midazolam (2 mg jednorázová dávka p.o.) / letermovir (240 mg jednou denně p.o.)</p>	<p>↑ midazolam intravenózně: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C<sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C<sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p>	<p>Během současného podávání přípravku PREVYMIS s midazolamem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu<sup>#</sup>. Zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu může být větší, pokud se perorální midazolam podává s letermovirem v klinické dávce, než v hodnocené dávce.</p>
<b>Opioidní agonisté</b>		
<p>Příklady: alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ opioidy metabolizované CYP3A</p> <p>(inhibice CYP3A)</p>	<p>Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s těmito léčivými přípravky. Může být potřeba upravit dávku opioidů metabolizovaných CYP3A<sup>#</sup> (viz bod 4.4).</p> <p>Monitorování se doporučuje také při změně cesty podávání. Pokud se přípravek PREVYMIS podává současně s cyklosporinem, může být vzestup plazmatických koncentrací opioidů metabolizovaných CYP3A větší. Při současném podávání přípravku PREVYMIS v kombinaci s cyklosporinem a alfentanilem nebo fentanylem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Viz příslušné souhrny údajů o přípravku (viz bod 4.4).</p>
<b>Antiarytmické léčivé přípravky</b>		
<p>amiodaron</p>	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ amiodaron</p> <p>(primárně inhibice CYP3A a inhibice nebo indukce CYP2C8)</p>	<p>Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace amiodaronu.</p> <p>Během současného podávání se doporučuje časté monitorování nežádoucích účinků souvisejících s amiodaronem. Pokud se amiodaron podává současně s přípravkem PREVYMIS, je nutno provádět pravidelné monitorování koncentrací amiodaronu<sup>#</sup>.</p>

Současně podávané léčivo	Vliv na koncentraci <sup>†</sup> průměrná hodnota (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C <sub>max</sub> (pravděpodobný mechanismus účinku)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem PREVYMIS
chinidin	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ chinidin  (inhibice CYP3A)	Letermovir může zvyšovat plazmatické koncentrace chinidinu.  Při podávání přípravku PREVYMIS s chinidinem je nutno provádět pečlivé klinické monitorování. Viz příslušný souhrn informací o přípravku <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaskulární léčivé přípravky</b>		
digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg jednorázová dávka)/ letermovir (240 mg dvakrát denně)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (indukce P-gp)	Úprava dávkování není nutná.
<b>Inhibitory protonové pumpy</b>		
omeprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ omeprazol  (indukce CYP2C19)  Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace substrátů CYP2C19.  Může být potřeba klinického monitorování a úprava dávky.
pantoprazol	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ pantoprazol  (pravděpodobně v důsledku indukce CYP2C19)  Interakce nebyla studována. Očekává se: ↔ letermovir	Letermovir může snižovat plazmatické koncentrace substrátů CYP2C19.  Může být potřebné klinické monitorování a úprava dávky.
<b>Psychostimulancia</b>		
modafinil	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ letermovir  (indukce P-gp/UGT)	Modafinil může snižovat plazmatické koncentrace letermoviru. Současné podávání přípravku PREVYMIS a modafinilu není doporučeno.
<p>*Tato tabulka neposkytuje úplný výčet.  <sup>†</sup> ↓ =snížení, ↑ =zvýšení  ↔ =bez klinicky relevantní změny  <sup>‡</sup> Jednostranná interakční studie hodnotící vliv letermoviru na současně podávaný léčivý přípravek.  <sup>§</sup> Tato data ukazují efekt rifampicinu na letermovir 24 hodin po závěrečné dávce rifampicinu.  <sup>#</sup> Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.</p>		



## Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS.

#### Fertilita

U potkanů nedošlo k žádným účinkům na samičí fertilitu. Ireverzibilní testikulární toxicita a poruchy fertility byly pozorovány u potkaních samců, nikoli však u myších či opičích samců.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem PREVYMIS byla u některých pacientů hlášena únava a vertigo, což může mít vliv na pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREVYMIS bylo založeno na třech klinických hodnoceních fáze 3.

#### *HSCT*

Ve studii P001 dostávalo 565 příjemců HSCT po dobu 14 týdnů po transplantaci přípravek PREVYMIS nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci bylo sledováno z hlediska bezpečnosti (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené přípravkem PREVYMIS a s frekvencí vyšší než u placebo byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k vysazení přípravku PREVYMIS, byly: nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolesti břicha (0,5 %).

Ve studii P040 dostávalo 218 příjemců HSCT přípravek PREVYMIS nebo placebo od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT a bylo sledováno z hlediska bezpečnosti do 48. týdne po HSCT (viz bod 5.1). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem přípravku PREVYMIS charakterizovaným ve studii P001.

#### *Transplantace ledviny*

Ve studii P002 dostávalo 292 příjemců transplantované ledviny přípravek PREVYMIS do 28. týdne (~200 dní) po transplantaci (viz bod 5.1).

## Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u pacientů užívajících přípravek PREVYMIS v klinických hodnoceních. Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku PREVYMIS**

Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Méně časté	snížení chuti k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	dysguezie, bolest hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea, průjem, zvracení
Méně časté	bolest břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
<i>Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	svalové spasmy
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	zvýšení kreatininu v krvi
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Méně časté	únava, periferní edém

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním přípravku PREVYMIS u lidí nejsou žádné zkušenosti. Během klinického hodnocení fáze 1 dostávalo 86 zdravých subjektů dávky přípravku PREVYMIS pohybující se od 720 mg/den do 1 440 mg/den až po dobu 14 dní. Profil nežádoucích účinků byl podobný profilu při klinické dávce 480 mg/den. Na předávkování přípravkem PREVYMIS není žádné specifické antidotum. Při předávkování se doporučuje pacienta sledovat na nežádoucí účinky a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

Není známo, zda by dialýza vedla k významnému odstraňování přípravku PREVYMIS ze systémového oběhu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika,  
ATC kód: J05AX18

#### Mechanismus účinku

Letermovir inhibuje DNA terminázový komplex CMV, který je potřebný ke štěpení a sbalení nově vytvořené virové DNA. Letermovir ovlivňuje tvorbu genomů o správné délce jednotek a interferuje se zráním virionu.

#### Antivirová aktivita

Medián EC<sub>50</sub> letermoviru proti souboru klinických izolátů CMV v modelu buněčné kultury infekce byl 2,1 nM (rozmezí = 0,7 nM až 6,1 nM, n=74).

#### Virová rezistence

##### *V buněčné kultuře*

CMV geny UL51, UL56 a UL89 kódují podjednotky CMV DNA terminázy. V buněčné kultuře byly potvrzeny mutace CMV se sníženou citlivostí na letermovir. Hodnoty EC<sub>50</sub> pro rekombinantní mutace CMV exprimující substituce na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) a pUL89 (N320H, D344E) byly 1,6- až <10násobně vyšší než hodnoty EC<sub>50</sub> u referenčního viru divokého typu; tyto substituce pravděpodobně nejsou klinicky relevantní. Hodnoty EC<sub>50</sub> u rekombinantních mutací CMV exprimujících pUL51 substituci A95V nebo pUL56 substituce N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S a R369T byly 10- až 9 300násobně vyšší než hodnoty EC<sub>50</sub> u referenčního viru divokého typu; některé tyto substituce byly pozorovány u pacientů, u kterých došlo v klinických hodnoceních k selhání profylaxe (viz níže).

##### *V klinických hodnoceních*

V klinickém hodnocení fáze 2b hodnotícím dávky letermoviru 60, 120 nebo 240 mg/den nebo placebo po dobu až 84 dní u 131 příjemců HSCT byla provedena sekvenční DNA analýza vybraných oblastí genu UL56 (aminokyseliny 231 až 369), a to na vzorcích získaných od 12 subjektů léčených letermovirem, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. Jeden subjekt (který dostával 60 mg/den) měl genotypovou variantu (GV) rezistentní na letermovir (V236M).

V klinickém hodnocení fáze 3 (P001) byla provedena sekvenční DNA analýza všech kódových oblastí genů UL56 a UL89, a to na vzorcích získaných od 40 subjektů léčených letermovirem, v populaci FAS, u kterých došlo k selhání profylaxe a pro které byly vzorky dostupné k analýze. U dvou subjektů byla zjištěna genotypová varianta (GV) rezistentní na letermovir, u obou se substitucí na pUL56. Jeden subjekt měl substituci V236M a další subjekt měl substituci E237G. Jeden další subjekt, který měl detekovatelnou DNA CMV ve výchozím stavu (a proto nebyl v populaci FAS), měl substituce pUL56, C325W a R369T detekované po ukončení používání letermoviru.

V klinickém hodnocení fáze 3 (P040) byla provedena analýza sekvence DNA celých kódujících oblastí UL51, UL56 a UL89 u vzorků získaných od 32 subjektů (bez ohledu na léčebnou skupinu), u kterých došlo k selhání profylaxe nebo které předčasně ukončily hodnocení s CMV viremii. Nebyly zjištěny žádné substituce spojené s rezistencí k letermoviru nad limitem validovaného testu 5 %.

V klinickém hodnocení fáze 3 (P002) byla provedena analýza sekvence DNA celých kódujících oblastí UL51, UL56 a UL89 u vzorků získaných od 52 subjektů léčených letermovirem, které prodělaly CMV onemocnění nebo které předčasně ukončily hodnocení s CMV viremií. Nebyly zjištěny žádné substituce spojené s rezistencí k letermoviru nad limitem validovaného testu 5 %.

### Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence s léčivými přípravky, které mají jiný mechanismus účinku, není pravděpodobná. Letermovir je plně aktivní proti virovým populacím se substitucemi poskytujícími rezistenci vůči inhibitorům CMV DNA polymerázy (ganciklovir, cidofovir a foskarnet). Skupina rekombinantních kmenů CMV se substitucemi spojenými s rezistencí na letermovir byla plně citlivá na cidofovir, foskarnet a ganciklovir s výjimkou rekombinantního kmene s pUL56 E237G substitucí, která je spojená s 2,1násobnou redukcí citlivosti na ganciklovir ve srovnání s divokým kmenem.

### Elektrofyzilogie srdce

V randomizovaném, jednodávkovém, placebem a aktivním komparátorem kontrolovaném (moxifloxacin 400 mg p.o.) zkříženém důkladném hodnocení QT provedeném ve 4 obdobích u 38 zdravých subjektů byly hodnoceny účinky letermoviru v dávkách až 960 mg intravenózně na interval QTc. Letermovir po dávce 960 mg intravenózně s plazmatickými koncentracemi přibližně dvojnásobně vyššími než po dávce 480 mg intravenózně neprodlužuje klinicky významnou měrou interval QTc.

### Klinická účinnost a bezpečnost

*Dospělí příjemci transplantátu alogenních krvetvorných kmenových buněk séropozitivní na CMV [R+]*

*P001: Profylaxe do 14. týdne (~100 dní) po HSCT*

K vyhodnocení profylaxe pomocí letermoviru jako preventivní strategie při infekci nebo onemocnění CMV byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 (P001) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] podstupujících alogenní HSCT. Subjekty byly randomizovány (2:1) do skupiny léčené buď letermovirem v dávce 480 mg jednou denně, upravené na 240 mg, pokud se současně podával cyklosporin, nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle pracoviště a rizika (vysoké vs. nízké) reaktivace CMV v době vstupu do studie. Letermovir byl nasazen po HSCT (0. až 28. den po HSCT) a byl dále podáván až do 14. týdne po HSCT. Letermovir byl podáván buď perorálně, nebo intravenózně; dávka letermoviru byla stejná bez ohledu na cestu podání. Subjekty byly sledovány do 24. týdne po HSCT s ohledem na primární parametr účinnosti s pokračujícím následným pozorováním do 48. týdne po HSCT.

CMV DNA byla u subjektů monitorována každý týden do 14. týdne po HSCT a poté každé dva týdny do 24. týdne po HSCT, přičemž pokud byla hladina CMV DNA v krvi považována za klinicky významnou, zahájila se standardní preemptivní léčba CMV. Subjekty byly pozorovány do 48. týdne po HSCT.

Z 565 léčených subjektů dostalo 373 subjektů letermovir (včetně 99 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku intravenózně) a 192 dostalo placebo (včetně 48 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku intravenózně). Medián doby do nasazení letermoviru byl 9 dní po transplantaci. Třicet sedm procent (37 %) subjektů mělo při vstupu do studie štěp přiložen (engraftment). Medián věku byl 54 let (rozmezí: 18 až 78 let); 56 (15,0 %) subjektů bylo ve věku 65 let nebo starší; 58 % byli muži; 82 % byli běloši; 10 % byli Asijci; 2 % byli černoši a 7 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Při vstupu do studie dostávalo 50 % subjektů myeloablativní režim, 52 % dostávalo cyklosporin a 42 % dostávalo takrolimus. Nejčastějším primárním důvodem transplantace byla akutní myeloidní leukemie (38 %), myeloblastický syndrom (15 %) a lymfom (13 %). Dvanáct procent (12 %) subjektů bylo při vstupu pozitivních na CMV DNA.

Při vstupu do studie mělo 31 % subjektů vysoké riziko reaktivace, jak je definováno podle jednoho nebo více z následujících kritérií: dárce příbuzný s ohledem na hlavní histokompatibilní komplex (HLA) (sourozenec) s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících tří lokusů HLA-genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s nejméně jednou neshodou na jednom z následujících čtyř lokusů genu HLA: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje kmenových buněk; podávání štěpů *ex vivo* zbavených T-buněk; reakce štěpu proti hostiteli (Graft-Versus-Host Disease - GVHD) stupně 2 nebo vyššího vyžadující systémové podávání kortikosteroidů.

#### Primární cílový parametr účinnosti

Primární cílový parametr účinnosti pro klinicky významnou infekci CMV bylo ve studii P001 definováno jako výskyt hladiny CMV DNA v krvi, která vyžadovala preemptivní léčbu CMV, nebo výskyt onemocnění konečného orgánu vyvolaného CMV. Byl použit přístup (Non-Completer=Failure - NC=F), kdy subjekty, které ze studie vystoupily před 24. týdnem po HSCT nebo u kterých ve 24. týdnu po HSCT chyběl výsledek, byly počítány jako selhání.

V analýze primárního cílového parametru účinnosti vykázal letermovir vyšší účinnost než placebo, jak je uvedeno v tabulce 3. Odhadovaný rozdíl v léčbě -23,5 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota  $p < 0,0001$ ).

**Tabulka 3: P001: Výsledky popisující účinnost u příjemců HSCT (přístup NC=F, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (n=325) n (%)	Placebo (n=170) n (%)
Primární cílový parametr účinnosti (Podíl subjektů, u kterých nebyla profylaxe ke 24. týdnu úspěšná)	122 (37,5)	103 (60,6)
Důvody selhání <sup>†</sup>		
Klinicky významná infekce CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Hladiny CMV DNA v krvi vyžadující preemptivní léčbu CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Onemocnění konečného orgánu vyvolané CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Studii nedokončil	56 (17,2)	27 (15,9)
Chybí výsledek	9 (2,8)	5 (2,9)
Rozdíl v léčbě upravený podle vrstvy (letermovir-placebo) <sup>§</sup>		
Rozdíl (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Hodnota p	<0,0001	

<sup>†</sup> Kategorie selhání se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí.

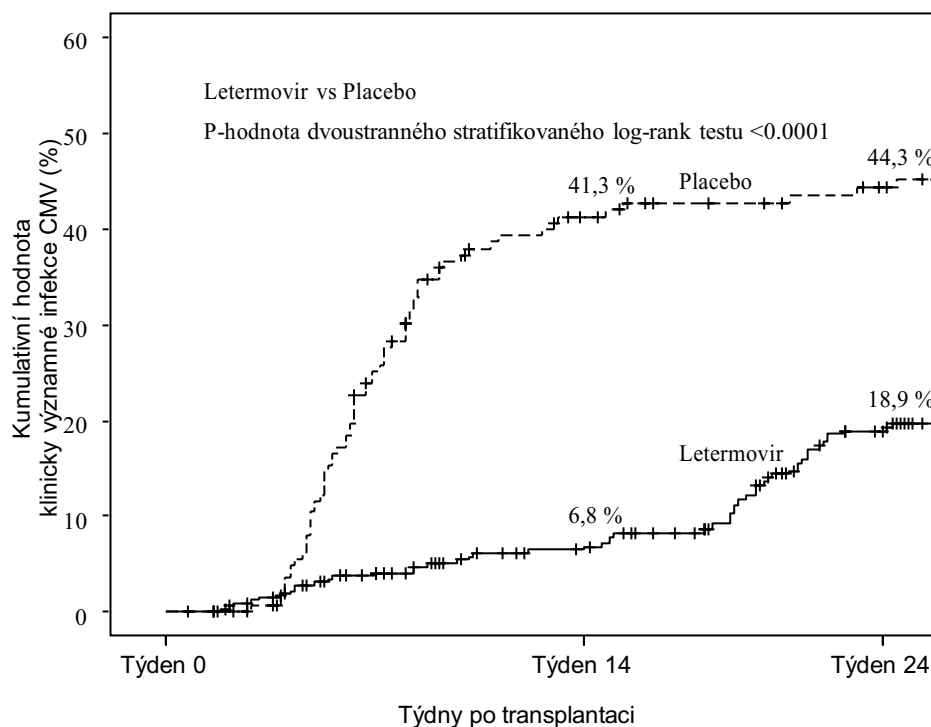
<sup>§</sup> 95% intervaly spolehlivosti a hodnota p pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku za léčebné rameno u každé vrstvy (vysoké nebo nízké riziko). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota  $p \leq 0,0249$ . FAS=Full analysis set; FAS zahrnuje randomizované subjekty, které dostaly nejméně jednu dávku hodnoceného léčiva, přičemž vylučuje subjekty, které měly při vstupu detekovatelnou CMV DNA. Přístup k zacházení s chybějícími hodnotami: přístup Non-Completer=Failure - NC=F. Při přístupu NC=F bylo selhání definováno jako všechny subjekty s klinicky významnou infekcí CMV nebo které studii předčasně ukončily nebo u kterých při návštěvě ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek. n=počet subjektů v každé léčebné skupině.

n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.

Poznámka: podíl subjektů, které měly 1. den detekovatelnou CMV DNA, u kterých se do 24. týdne po HSCT vyvinula klinicky významná CMV infekce, byl ve skupině léčené letermovirem 64,6 % (31/48) v porovnání s 90,9 % (20/22) ve skupině léčené placebem. Odhadovaný rozdíl (95% interval spolehlivosti pro rozdíl) byl -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), s nominální jednostrannou hodnotou  $p < 0,0048$ .

Faktory spojené s hladinou CMV DNA v krvi po 14. týdnu po HSCT u subjektů léčených letermovirem zahrnovaly vysoké výchozí riziko reaktivace CMV, GVHD podávání kortikosteroidů a CMV negativní sérostatus u dárce.

**Obrázek 1: P001: Kaplanova-Meierova křivka doby do zahájení preemptivní léčby CMV nebo do nástupu onemocnění koncového orgánu vyvolaného CMV do 24. týdne po transplantaci u příjemců HSCT (populace FAS)**

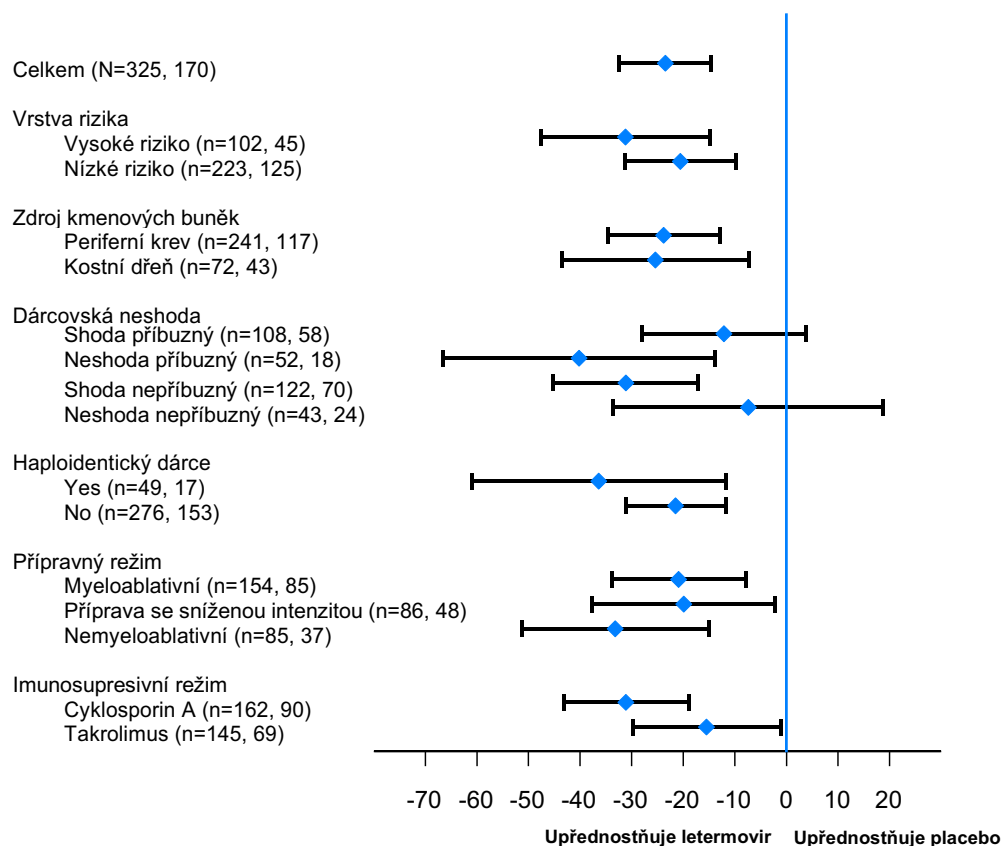


Počet rizikových osob			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

V incidenci příhojení ani v době do příhojení štěpu nebyl mezi skupinami léčenými přípravkem PREVYMIS a placebem žádný rozdíl.

Účinnost byla ve všech skupinách konzistentně vyšší při použití letermoviru, včetně skupin s nízkým a vysokým rizikem reaktivace CMV, při všech přípravných režimech a při všech současných imunosupresivních režimech (viz obrázek 2).

**Obrázek 2: P001: Forestova křivka podílu subjektů, které do 24. týdne po HSCT zahájily preemptivní léčbu CMV nebo měly onemocnění koncového orgánu vyvolané CMV podle vybraných podskupin (přístup NC=F, populace FAS)**



Rozdíl letermovir - placebo (%) a 95% CI

NC=F, Non-Completer=Failure. Při přístupu NC=F byly subjekty, které studii ukončily před 24. týdnem po transplantaci nebo u kterých ve 24. týdnu po transplantaci chyběl výsledek, počítány jako selhání.

#### P040: Profylaxe od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT

Účinnost prodloužení profylaxe letermovirem od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT u pacientů s rizikem pozdní CMV infekce a onemocnění byla hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 (P040) u dospělých CMV séropozitivních příjemců [R+] alogenní HSCT. Vhodní jedinci, kteří dokončili profylaxi letermovirem během ~100 dnů po HSCT, byli randomizováni (2:1) k podávání letermoviru nebo placebo od 14. týdne do 28. týdne po HSCT. Subjekty byly monitorovány do 28. týdne po HSCT pro primární cílový parametr účinnosti s pokračujícím sledováním po ukončení léčby až do 48. týdne po HSCT.

Z 218 léčených subjektů dostalo 144 subjektů letermovir a 74 placebo. Medián věku byl 55 let (rozmezí: 20 až 74 let); 62 % byli muži; 79 % byli běloši; 11 % byli Asijci; 2 % byli černoši; a 10 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Nejčastějšími důvody pro transplantaci byly akutní myeloidní leukemie (42 %), akutní lymfocytární leukemie (15 %) a myelodysplastický syndrom (11 %).

Při vstupu do studie měly všechny subjekty rizikové faktory pro pozdní CMV infekci a onemocnění, přičemž 64 % mělo dva nebo více rizikových faktorů. Rizikové faktory zahrnovaly: HLA příbuzný (sourozenec) dárce s alespoň jednou neshodou v jednom z následujících tří lokusů HLA genu: HLA-A, -B nebo -DR; haploidentický dárce; nepříbuzný dárce s alespoň jednou neshodou v jednom z následujících čtyř lokusů HLA genu: HLA-A, -B, -C a -DRB1; použití pupečnickové krve jako zdroje

kmenových buněk; použití *ex vivo* štěpů zbavených T-buněk; podání antithymocytárního globulinu; podání alemtuzumabu; užívání systémového prednisonu (nebo ekvivalentu) v dávce  $\geq 1$  mg/kg tělesné hmotnosti denně.

#### Primární cílový parametr účinnosti

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie P040 byla incidence klinicky významné infekce CMV do 28. týdne po HSCT. Klinicky významná CMV infekce byla definována jako výskyt buď onemocnění cílových orgánů CMV, nebo zahájení anti-CMV PET na základě dokumentované CMV viremie a klinického stavu subjektu. Byl použit přístup pozorovaného selhání (OF, observed failure), kdy subjekty, u nichž se rozvinula klinicky významná CMV infekce nebo předčasně ukončily studii s viremií, byly počítány jako selhání.

Letermovir prokázal lepší účinnost oproti placebo v analýze primárního cílového parametru, jak ukazuje tabulka 4. Odhadovaný rozdíl mezi léčbami -16,1 % byl statisticky významný (jednostranná hodnota  $p = 0,0005$ ). Účinnost konzistentně upřednostňovala letermovir napříč podskupinami na základě charakteristik subjektu (věk, pohlaví, rasa) a rizikových faktorů pro pozdní CMV infekci a onemocnění.

**Tabulka 4: P040 Výsledky účinnosti u příjemců HSCT s rizikem pozdní CMV infekce a onemocnění (OF přístup, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (~200 dní letermovir) (n=144) n (%)	Placebo (~100 dní letermovir) (n=74) n (%)
<b>Selhání*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinicky významná infekce CMV do 28. týdne <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Zahájení PET na základě dokumentované CMV viremie	1 (0,7)	11 (14,9)
Onemocnění cílových orgánů CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Ukončení studie s CMV viremií před 28. týdnem	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratifikovaný rozdíl mezi léčbami (letermovir (~200 dní letermovir)-placebo (~100 dní letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Rozdíl (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
hodnota p	0,0005	
<p>* Kategorie selhání se navzájem vylučují a jsou založeny na hierarchii kategorií v uvedeném pořadí.</p> <p><sup>†</sup> Klinicky významná CMV infekce byla definována jako onemocnění cílových orgánů CMV (prokázané nebo pravděpodobné) nebo zahájení PET na základě dokumentované CMV viremie a klinického stavu subjektu.</p> <p><sup>‡</sup> 95% CI a hodnota p pro rozdíly v procentuální odpovědi na léčbu byly vypočítány pomocí stratifikované Mantelovy-Haenszelovy metody s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku pro léčebné rameno (haploidentický dárce ano nebo ne). K prohlášení statistické významnosti byla použita jednostranná hodnota <math>p \leq 0,0249</math>.</p> <p>Přístup ke zpracování chybějících hodnot: Přístup založený na pozorovaném selhání (OF). V rámci přístupu založeného na OF bylo selhání definováno jako všechny subjekty, u kterých se vyvinula klinicky významná CMV infekce nebo které předčasně ukončily studii s CMV viremií od 14. týdne (~100 dní) do 28. týdne (~200 dní) po HSCT.</p> <p>n=počet subjektů v každé léčebné skupině.</p>		



n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.

**P002: Dospělí CMV séronegativní příjemci transplantované ledviny od CMV séropozitivního dárce [D+/R-]**

Pro vyhodnocení profylaxe letermovirem jako preventivní strategie u CMV onemocnění u příjemců transplantované ledviny byla účinnost letermoviru hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, aktivním komparátorem kontrolovaném klinickém hodnocení non-inferiority fáze 3 (P002) u dospělých příjemců transplantované ledviny s vysokým rizikem [D+/R-]. Subjekty byly randomizovány (1:1) k podávání buď letermoviru nebo valgancikloviru. Letermovir byl podáván současně s aciklovirem. Valganciklovir byl podáván současně s placebem k acikloviru. Randomizace byla stratifikována podle použití nebo nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce. Užívání letermoviru nebo valgancikloviru bylo zahájeno mezi 0. a 7. dnem po transplantaci ledviny a pokračovalo do 28. týdne (~200 dnů) po transplantaci. Subjekty byly monitorovány do 52. týdne po transplantaci.

Mezi 589 léčenými subjekty dostalo 292 subjektů letermovir a 297 dostalo valganciklovir. Medián věku byl 51 let (rozmezí: 18 až 82 let); 72 % byli muži; 84 % byli běloši; 2 % byli Asijci; 9 % byli černoši; 17 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; a 60 % obdrželo ledvinu od zemřelého dárce. Nejčastějšími primárními důvody k transplantaci byly vrozené cystické onemocnění ledvin (17 %), hypertenze (16 %) a diabetes/diabetická nefropatie (14 %).

**Primární cílový parametr účinnosti**

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie P002 byla incidence onemocnění CMV (onemocnění cílových orgánů CMV nebo syndrom CMV, potvrzené nezávislou posuzovací komisí) do 52. týdne po transplantaci. Byl použit přístup založený na OF, kdy subjekty, které z jakéhokoli důvodu předčasně ukončily studii nebo jim v daném časovém bodě chyběly údaje, nebyly považovány za selhání.

Letermovir prokázal non-inferioritu k valgancikloviru v analýze primárního cílového parametru, jak ukazuje tabulka 5.

**Tabulka 5: P002 Výsledky účinnosti u příjemců transplantované ledviny (OF přístup, populace FAS)**

Parametr	Letermovir (n=289) n (%)	Valganciklovir (n=297) n (%)
CMV onemocnění* do 52. týdne	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratifikovaný rozdíl v léčbě (letermovir-valganciklovir) <sup>†</sup> Rozdíl (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* Případy onemocnění CMV potvrzené nezávislou posuzovací komisí.

<sup>†</sup> 95% CI pro rozdíly v léčbě v procentech odpovědi byly vypočítány pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody upravené podle vrstvy s rozdílem váženým pomocí harmonické průměrné hodnoty velikosti vzorku pro léčebné rameno u každé vrstvy (použití/nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce).

<sup>‡</sup> Na základě 10% rozpětí non-inferiority je letermovir non-inferiorní ve srovnání s valganciklovirem. Přístup ke zpracování chybějících hodnot: Přístup založený na pozorovaném selhání (OF). V rámci přístupu založeného na OF nejsou účastníci, kteří z jakéhokoli důvodu předčasně ukončí studii, považováni za selhání.

Poznámka: Subjektům randomizovaným do skupiny letermoviru byl podáván aciklovir k profylaxi infekce *herpes simplex virem* (HSV) a *varicella zoster virem* (VZV). Subjektům randomizovaným do skupiny valgancikloviru bylo podáváno placebo k acikloviru.

n=počet subjektů v každé léčebné skupině.

n (%)=počet (procento) subjektů v každé podkategorii.

Účinnost byla srovnatelná ve všech podskupinách, včetně pohlaví, věku, rasy, regionu a použití/nepoužití vysoce cytolytické, anti-lymfocytární imunoterapie během indukce.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem PREVYMIS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při profylaxi CMV infekce (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika letermoviru byla popsána po perorálním a intravenózním podání zdravým subjektům. Expozice letermoviru se zvyšovala více než na dávce závislým způsobem při perorálním i intravenózním podání. Pravděpodobným mechanismem je saturace/autoinhibice OATP1B1/3. Farmakokinetika letermoviru byla také popsána po perorálním a intravenózním podání příjemcům HSCT (tabulka 6) a po perorálním podání příjemcům transplantované ledviny (tabulka 7).

### *Zdravé subjekty*

Při perorálním podávání letermoviru 480 mg jednou denně byly geometrické průměrné hodnoty AUC a  $C_{max}$  v rovnovážném stavu 71 500 ng•hod/ml, respektive 13 000 ng/ml.

Letermovir dosáhl rovnovážného stavu za 9 až 10 dní s akumulačním poměrem 1,2 pro AUC a 1,0 pro  $C_{max}$ .

### *Příjemci HSCT*

AUC letermoviru byla odhadnuta z údajů studie fáze 3 P001 za pomoci populačních farmakokinetických analýz (viz tabulka 6). Rozdíly v expozicích mezi léčebnými režimy nejsou klinicky významné; účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozic pozorovaných ve studii P001.

**Tabulka 6: Hodnoty AUC letermoviru (ng•hod/ml) u příjemců HSCT**

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenózně, bez cyklosporinu	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenózně, s cyklosporinem	70 300 (46 200, 106 000)
* Populační post-hoc predikce z populační analýzy farmakokinetiky s využitím údajů ze studie fáze 3	

### *Příjemci transplantované ledviny*

AUC letermoviru byla odhadnuta pomocí populační farmakokinetické analýzy s použitím údajů klinické studie fáze 3 P002 (viz tabulka 7). Účinnost byla konzistentní v celém rozmezí expozic pozorovaných ve studii P002.

**Tabulka 7: Hodnoty AUC (ng•hod/ml) letermoviru u příjemců transplantované ledviny**

Léčebný režim	Medián (90% predikční interval)*
480 mg perorálně, bez cyklosporinu	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg perorálně, s cyklosporinem	57 700 (26 900; 135 000)

\* Mediány a 90% predikční intervaly jsou založeny na simulacích využívajících populační FK model fáze 3 s interindividuální variabilitou.  
Poznámka: Farmakokinetika (FK) letermoviru nebyla studována po intravenózním podání u příjemců transplantované ledviny; avšak projektovaná AUC po intravenózním podání je podobná modelové predikci AUC po intravenózním podání u příjemců HSCT (tabulka 6).

### Absorpce

Letermovir byl rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu ( $t_{max}$ ) 1,5 až 3,0 hodiny a nastává dvoufázový pokles koncentrace. U příjemců HSCT byla při podávání 480 mg letermoviru perorálně jednou denně bez cyklosporinu biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 35 %. Interindividuální variabilita biologické dostupnosti byla odhadnuta na přibližně 37 %. U příjemců transplantované ledviny byla biologická dostupnost letermoviru odhadnuta na přibližně 60 % při perorálním podání 480 mg letermoviru jednou denně bez cyklosporinu.

#### *Vliv cyklosporinu*

U příjemců HSCT se při současném podávání cyklosporinu zvyšovaly plazmatické koncentrace letermoviru v důsledku inhibice OATP1B. Biologická dostupnost letermoviru byla odhadnuta na přibližně 85 %, pokud se pacientům podávalo 240 mg letermoviru perorálně jednou denně s cyklosporinem.

Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, je doporučená dávka letermoviru 240 mg jednou denně (viz bod 4.2).

#### *Vliv potravy*

U zdravých subjektů nemělo perorální podání jedné 480mg dávky letermoviru se standardním vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem žádný vliv na celkovou expozici (AUC) a vedlo k přibližně 30% zvýšení maximálních hladin ( $C_{max}$ ) letermoviru. Letermovir lze perorálně podávat s jídlem nebo bez jídla, jak tomu bylo v klinických hodnoceních (viz bod 4.2).

### Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz se po intravenózním podání příjemcům HSCT průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu odhaduje na 45,5 litru.

Letermovir je *in vitro* rozsáhle vázán (98,2 %) na proteiny lidské plasmy, a to nezávisle na hodnoceném koncentračním rozmezí (3 mg/l až 100 mg/l). Jistá saturace byla pozorována při nižších koncentracích. Při hodnocení *in vitro* je poměr letermoviru mezi krví a plasmou 0,56 a není závislý na koncentračním rozmezí (0,1 až 10 mg/l).

V předklinických studiích distribuce se letermovir distribuoval do orgánů a tkání, kdy nejvyšší koncentrace byly pozorovány v gastrointestinálním traktu, žlučovodu a játrech a s nízkými koncentracemi v mozku.

## Biotransformace

Většinu látek v plasmě, které nějak souvisejí s letermovirem, tvoří nezměněná mateřská látka (96,6 %). V plasmě nebyly detekovány žádné významné metabolity. Letermovir se částečně eliminuje glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1/1A3.

## Eliminace

U zdravých subjektů je při intravenózní dávce letermoviru 480 mg průměrná hodnota zdánlivého eliminačního poločasu přibližně 12 hodin. Hlavní eliminační cestou letermoviru je vylučování do žluči i přímá glukuronidace. Tento proces zahrnuje transportéry jaterního vychytávání OATP1B1 a 3, následované glukuronidací katalyzovanou UGT1A1/3.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je u příjemců HSCT po intravenózním podání 480 mg zdánlivá clearance letermoviru v rovnovážném stavu odhadována na 4,84 l/hod. Interindividuální variabilita clearance se odhaduje na 24,6 %.

## Exkrece

Po perorálním podání radioaktivně značeného letermoviru bylo 93,3 % radioaktivity zjištěno ve stolici. Většina letermoviru byla vyloučena žlučí jako nezměněná mateřská látka s menším množstvím (6 % dávky) acylglukuronidového metabolitu ve stolici. Acyl-glukuronid je ve stolici nestabilní. Vylučování letermoviru do moči bylo zanedbatelné (<2 % dávky).

## Farmakokinetika u zvláštních populací

### *Porucha funkce jater*

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (Child-Pughova třída B [CP-B], skóre 7-9) a těžkou (Child-Pughova třída C [CP-C], skóre 10 - 15) poruchou funkce jater přibližně 81 % a 4krát vyšší. Změny expozice letermoviru u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater nejsou klinicky relevantní.

Výrazné vzestupy expozice volného letermoviru se předpokládají u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater kombinovanou se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

#### *Klinická studie u populace s poruchou funkce ledvin*

AUC volného letermoviru byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů se středně těžkou (eGFR 31,0 až 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a těžkou (eGFR 11,9 až 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin o přibližně 115, respektive 81 % vyšší. Tyto změny expozice letermoviru v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin se nepovažují za klinicky relevantní. Subjekty s onemocněním ledvin v konečném stádiu studovány nebyly.

#### *Po transplantaci ledviny (P002)*

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla AUC letermoviru přibližně o 12 % vyšší u subjektů s lehkou (CrCl větší než nebo rovnou 60 až méně než 90 ml/min), o 27 % vyšší u subjektů se středně těžkou (CrCl větší než nebo rovnou 30 až méně než 60 ml/min) a o 35 % vyšší u subjektů s těžkou (CrCl větší než nebo rovnou 15 až méně než 30 ml/min) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s jedinci s CrCl větší než nebo rovnou 90 ml/min. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.

### *Tělesná hmotnost*

Na základě populačních farmakokinetických analýz u zdravých subjektů se odhaduje, že v porovnání se subjekty s tělesnou hmotností 67 kg je u subjektů s tělesnou hmotností 80 až 100 kg AUC

letermoviru o 18,7 % nižší. Na základě populační farmakokinetické analýzy u příjemců transplantované ledviny (P002) se odhaduje, že AUC letermoviru je o 26 % nižší u subjektů s tělesnou hmotností vyšší než 80 kg ve srovnání se subjekty s tělesnou hmotností nižší než nebo rovnou 80 kg. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné.

#### *Rasa*

Na základě populačních farmakokinetických analýz u zdravých subjektů se odhaduje, že AUC letermoviru je v porovnání s bělochy u Asijsců o 33,2 % vyšší. Tato změna není klinicky významná.

#### *Pohlaví*

Na základě populačních farmakokinetických analýz není v porovnání s muži u žen ve farmakokinetice letermoviru žádný rozdíl.

#### *Starší osoby*

Na základě populačních farmakokinetických analýz nemá věk na farmakokinetiku letermoviru žádný vliv. Na základě věku není nutná úprava dávkování.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Obecná toxicita

Ireverzibilní testikulární toxicita byla zaznamenána pouze u potkanů při systémových expozicích (AUC)  $\geq 3$ násobných oproti expozicím u lidí při doporučené humánní dávce. Tato toxicita se vyznačovala degenerací seminiferózních tubulů a oligospermii a zbytky buněk v nadvarlatech se sníženou hmotností varlat a nadvarlat. Při expozicích (AUC) podobných expozicím u lidí při doporučené humánní dávce nebyla testikulární toxicita u potkanů pozorována. Testikulární toxicita nebyla pozorována u myši ani opic při nejvyšších testovaných dávkách při expozicích až 4násobných, respektive 2násobných v porovnání s expozicemi u lidí při doporučené humánní dávce. Význam pro lidi není znám.

Je známo, že hydroxypropylbetadex může u potkanů vyvolat vakuolizaci ledvin, pokud se podává intravenózně v dávkách vyšších než 50 mg/kg/den. Vakuolizace byla zaznamenána v ledvinách potkanů, kterým se podával intravenózně letermovir formulovaný s 1500 mg/kg/den cykloextrinovou pomocnou látkou hydroxypropylbetadex.

#### Karcinogeneze

Šestiměsíční studie karcinogenity po perorálním podání na RasH2 transgenních (Tg.RasH2) myších neprokázala žádné známky tumorigeneze významné pro člověka až do nejvyšších testovaných dávek, 150 mg/kg/den u samců a 300 mg/kg/den u samic.

#### Mutogeneze

Letermovir nebyl genotoxický v řadě testů *in vitro* nebo *in vivo*, včetně testů mikrobiální mutogeneze, chromozomální aberace v ovariálních buňkách křečička čínského a u testů mikrojádra u myši *in vivo*.

#### Reprodukce

##### *Fertilita*

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky letermoviru na samičí fertilitu. U potkaních samců byla při systémových expozicích  $\geq 3$ násobně překračujících AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorována snížená koncentrace spermií, snížená motilita spermií a snížená plodnost (viz Obecná toxicita).

U opic, kterým se podával letermovir, nebyly na základě histopatologického vyšetření, měření velikosti varlat, analýzy hormonů v krvi (folikuly stimulující hormon, inhibin B a testosteron) a vyšetření spermatu (počty, motilita a morfologie spermií) při systémových expozicích přibližně 2násobných oproti AUC u lidí při doporučené humánní dávce pozorovány žádné důkazy testikulární toxicity.

### Vývoj

U potkanů byla při dávce 250 mg/kg/den (přibližně 11násobek AUC při doporučené humánní dávce) zaznamenána toxicita pro matku (včetně sníženého přibývání na váze); u potomstva byla pozorována snížená hmotnost plodu s opožděnou osifikací, mírně edematózní plody a zvýšená incidence zkrácené pupečnickové šňůry a variací a malformací obratlů, žeber a pánve. Při dávce 50 mg/kg/den (přibližně 2,5násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyly žádné účinky na matku ani žádné účinky na vývoj zaznamenány.

U králíků byla mateřská toxicita (včetně mortality a zmetání) zaznamenána při dávce 225 mg/kg/den (přibližně 2násobek AUC při doporučené humánní dávce); u potomstva byla pozorována zvýšená incidence malformací a variací obratlů a žeber.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje se letermovir podával perorálně březím potkanům. Ani při nejvyšších testovaných expozicích (2násobek AUC při doporučené humánní dávce) nebyla žádná vývojová toxicita pozorována.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxypropylbetadex (cyklodextrin)  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný (E524)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Nekompatibilní léčivé přípravky

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je fyzikálně nekompatibilní s amiodaron-hydrochloridem, amfotericinem B (lipozomálním), aztreonamem, monohydrátem cefepim-hydrochloridu, ciprofloxacinem, cyklosporinem, hydrochloridem díltiazemu, filgrastinem, gentamicin-sulfátem, levofloxacinem, linezolidem, lorazepamem, midazolam-hydrochloridem, hydrochloridem mofetil-mykofenolátu, ondansetronem, palonosetronem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

#### Nekompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS, koncentrát pro infuzní roztok není kompatibilní s diethylhexyl-ftalátovými (DEHP) plastifikátory a s intravenózními sadami obsahujícími polyuretan.

Tento léčivý přípravek nesmí být používán s jinými intravenózními vaky a infuzními soupravami, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Po otevření: použijte okamžitě

#### Uchovávání naředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička typu I (30 ml) z čirého skla s 20mm fluorem potaženou chlorbutylovou zátkou s hliníkovým odtrhovacím uzávěrem obsahující 12 ml (středně zelený uzávěr) nebo 24 ml (tmavě modrý uzávěr) roztoku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Koncentrát pro infuzní roztok přípravku PREVYMIS je určen pouze k jednorázovému použití.

#### Příprava

Pokyny pro přípravu a podání jsou pro každou dávku stejné.

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok musí být před intravenózním podáním naředěn.

Před ředěním zkontrolujte obsah injekční lahvičky, s ohledem na změnu barvy nebo obsah pevných částic. Přípravek PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok kalný, zbarven nebo obsahuje látky jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic.

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nepoužívejte s intravenózními vaky a infuzními sety obsahujícími polyuretanový nebo diethylhexyl-ftalátový (DEHP) plastifikátor. Materiály neobsahující ftaláty neobsahují ani DEHP.

Netřeste s injekční lahvičkou přípravku PREVYMIS.

Přidejte jednu jednorázovou injekční lahvičku (12 ml (240mg dávka) nebo 24 ml (480mg dávka)) přípravku PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok do 250ml předplněného intravenózního vaku obsahujícího buď injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy a naředěný roztok promíchejte šetrným obracením. Netřeste s ním.

Po naředění je roztok přípravku PREVYMIS čirý a barevné rozpětí se pohybuje od bezbarvé až po žluté. Variace barvy v tomto rozmezí neovlivňují kvalitu výrobku. Naředěný roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost částic a změny barvy. Naředěný roztok zlikvidujte, pokud je kalný, zbarven nebo obsahuje látky jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic. Pokud je obsah injekční lahvičky přidán do 250ml intravenózního vaku, výsledná koncentrace letermoviru je 0,9 mg/ml (pro dávku 240 mg) a 1,8 mg/ml (pro dávku 480 mg).

#### Podávání

Viz bod 4.2.

Naředěný roztok přípravku PREVYMIS musí být podáván pomocí sterilního polyethersulfonového (PES) in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.

#### Kompatibilní intravenózní roztoky a jiné léčivé přípravky

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy.

Přípravek PREVYMIS nemá být podáván stejným intravenózním katetrem (nebo kanylou) společně s jinými léčivými přípravky a kombinacemi ředidel kromě těch, které jsou uvedeny níže.

#### **Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky připraveny\* v 0,9% chloridu sodném**

- |   |                   |
|---|-------------------|
| • sodná sůl ampicilinu                        | • flukonazol      |
| • sodná sůl ampicilinu/sodná sůl sulbaktamu   | • humánní inzulin |
| • imunoglobulin proti buňkám brzlíku koňského | • síran hořečnatý |
| • kaspofungin                                 | • methotrexát     |
| • daptomycin                                  | • mikafungin      |
| • fentanyl-citrát                             |                   |

\*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

#### **Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky připraveny\* v 5% glukóze**

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| • amfotericin B (lipidový komplex) <sup>†</sup> | • natrium-hydrokortison-sukcinát    |
| • anidulafungin                                 | • pentahydrát morfin-sulfátu        |
| • sodná sůl cefazolinu                          | • monohydrát norepinefrin-tartarátu |
| • ceftarolin                                    | • sodná sůl pantoprazolu            |
| • disodná sůl ceftriaxonu                       | • chlorid draselný                  |
| • doripenem                                     | • hydrogenfosforečnan draselný      |
| • famotidin                                     | • takrolimus                        |
| • kyselina listová                              | • telavancin                        |
| • sodná sůl gancikloviru                        | • tigecyklin                        |

\*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

<sup>†</sup>Amfotericin B (lipidový komplex) je kompatibilní s přípravkem PREVYMIS. Avšak amfotericin B (lipozomální) je nekompatibilní (viz bod 6.2).



### Kompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS je kompatibilní s následujícími materiály intravenózních vaků a infuzní sady. Všechny materiály intravenózních vaků nebo infuzní sady, které nejsou uvedeny níže, nemají být používány.

#### *Materiály intravenózního vaku*

Polyvinylchlorid (PVC), ethylenvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

#### *Materiály infuzní sady*

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), silikonový kaučuk (SR), styrenbutadienový kopolymer (SBC), kopolymer styren-butadien-styren (SBS), polystyren (PS)

#### *Plastifikátory*

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

#### *Katetry*

Radiokontrastní polyuretan

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. ledna 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 24. srpna 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Za účelem optimalizace úrovně zajištění sterility (SAL) výrobního procesu by držitel rozhodnutí o registraci měl provádět opatření uvedená v Protokolu o schválení změny (PACMP), který byl dohodnut se CHMP, týkající se vývoje, validace a zavedení terminální sterilizace.	31. března 2025 (PACMP krok 3)

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 240mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg potahované tablety  
letermovir

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg letermoviru.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
28x1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Tablety se polykají celé společně s vodou.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1245/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

prevymis 240 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**Blistr pro 240mg potahované tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREVYMIS 240 mg tablety  
letermovir

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 480mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 480 mg potahované tablety  
letermovir

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 480 mg letermoviru.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
28x1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Tablety se polykají celé společně s vodou.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1245/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

prevymis 480 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**Blistr pro 480mg potahované tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PREVYMIS 480 mg tablety  
letermovir

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 240mg koncentrát pro infuzní roztok

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok  
letermovir

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 12ml injekční lahvička obsahuje 240 mg letermoviru.  
Jeden ml obsahuje 20 mg letermoviru.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík a cyklodextrin.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání po naředění, **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**  
Jednorázové použití

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1245/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek injekční lahvičky pro 240mg koncentrát pro infuzní roztok**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

PREVYMIS 240 mg sterilní koncentrát  
letermovir  
i.v., musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

MSD

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 480mg koncentrát pro infuzní roztok

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok  
letermovir

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24ml injekční lahvička obsahuje 480 mg letermoviru.  
Jeden ml obsahuje 20 mg letermoviru.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík a cyklodextrin.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání po naředění, **musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.**  
Jednorázové použití

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1245/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek injekční lahvičky pro 480mg koncentrát pro infuzní roztok**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

PREVYMIS 480 mg sterilní koncentrát  
letermovir  
i.v., musí být podán infuzí pomocí in-line filtru.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

MSD

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **PREVYMIS 240 mg potahované tablety PREVYMIS 480 mg potahované tablety** letermovir

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREVYMIS užívat
3. Jak se přípravek PREVYMIS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá**

Přípravek PREVYMIS je protivirový lék na lékařský předpis, který obsahuje léčivou látku letermovir.

Přípravek PREVYMIS je lék pro dospělé, kterým byly nedávno transplantovány kmenové buňky (kostní dřeň) nebo transplantována ledvina. Tento lék pomáhá zabránit onemocnění způsobenému CMV („cytomegalovirem“).

CMV je virus. Většinu lidí CMV neškodí. Pokud se však Váš imunitní systém po transplantaci kmenových buněk nebo po transplantaci ledviny oslabí, můžete být onemocněním vyvolaným CMV silně ohrožen(a).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PREVYMIS užívat**

**Neužívejte přípravek PREVYMIS, jestliže:**

- jste alergický(á) na letermovir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- užíváte některý z těchto léků:
  - pimoqid – používá se na Touretteův syndrom
  - námelové alkaloidy (jako je ergotamin a dihydroergotamin) – používají se na migrenózní bolesti hlavy.
- užíváte následující rostlinný přípravek:
  - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Přípravek PREVYMIS neužívejte, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek PREVYMIS užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Pokud užíváte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:**

- dabigatran – používá se proti krevním sraženinám
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol

**Upozornění a opatření**

Pokud rovněž užíváte lék na vysoký cholesterol (viz seznam léků v části „Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS“ dále), musíte ihned informovat svého lékaře, pokud budete mít nevysvětlitelné bolesti svalů, zejména pokud Vám nebude dobře nebo budete mít horečku. Poté bude možná potřeba změnit lék nebo dávku. Další informace naleznete v příbalové informaci pro další lék.

Ke sledování následujících léčivých přípravků mohou být potřebné další krevní testy:

- cyklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

**Děti a dospívající**

Přípravek PREVYMIS není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let. To proto, že přípravek PREVYMIS nebyl u této věkové skupiny hodnocen.

**Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek PREVYMIS může ovlivnit způsob, jakým jiné léky fungují a jiné léky mohou ovlivnit fungování přípravku PREVYMIS. Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, zda je pro Vás bezpečné přípravek PREVYMIS užívat s jinými léky.

Existují jisté léky, které s přípravkem PREVYMIS **užívat nesmíte** (viz seznam pod nadpisem „Neužívejte přípravek PREVYMIS, jestliže:“).

Existují jisté další léky, které **nesmíte užívat** s přípravkem PREVYMIS a cyklosporinem (viz seznam pod nadpisem „Pokud užíváte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:“).

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Důvodem je, že lékař může změnit Vaše léky nebo změnit jejich dávku:

- alfentanil – na silné bolesti
- fentanyl – na silné bolesti
- chinidin – na abnormální srdeční rytmus
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus – používají se k zabránění odmítnutí transplantátu
- vorikonazol – na plísňové infekce
- statiny, jako je atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol
- glyburid, repaglinid – na vysoký krevní cukr
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – na epileptické záchvaty (křeče)
- dabigatran, warfarin – používají se k ředění krve nebo na krevní sraženiny
- midazolam – používá se jako sedativum
- amiodaron – používá se k nápravě nepravidelného srdečního rytmu
- perorální (podávané ústy) antikoncepční steroidy – k zabránění otěhotnění
- omeprazol, pantoprazol – na žaludeční vředy a jiné žaludeční problémy
- nafcillin – na bakteriální infekce
- rifabutin, rifampicin – na mykobakteriální infekce
- thioridazin – na psychiatrické poruchy
- bosentan – na vysoký krevní tlak v plicních cévách
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – na HIV
- modafinil – k léčbě nadměrné denní spavosti

O seznam léků, které se mohou navzájem ovlivňovat s přípravkem PREVYMIS, můžete požádat svého lékaře nebo lékárníka.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek PREVYMIS se v těhotenství nedoporučuje. To proto, že nebyl v těhotenství studován a není známo, zda přípravek PREVYMIS nemůže Vaše dítě v době těhotenství poškodit.

### **Kojení**

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte před tím, než začnete tento lék užívat, svého lékaře. Kojení se při užívání přípravku PREVYMIS nedoporučuje. To proto, že není známo, zda se přípravek PREVYMIS nedostává do mateřského mléka a zda se tak nedostane k Vašemu dítěti.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ uvedený dále). Někteří pacienti během léčby přípravkem PREVYMIS hlásili únavu (silný pocit únavy) nebo závratě (pocit, že se točíte). Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, neříd'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

### **Přípravek PREVYMIS obsahuje laktózu**

Přípravek PREVYMIS obsahuje monohydrát laktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se před tím, než začnete tento léčivý přípravek užívat, na svého lékaře.

### **Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

## **3. Jak se přípravek PREVYMIS užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik přípravku se užívá**

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je jedna 480mg tableta jednou denně. Pokud rovněž užíváte cyklosporin, lékař Vám sníží dávku přípravku PREVYMIS na jednu 240mg tabletu jednou denně.

- Přípravek PREVYMIS užívejte každý den ve stejnou dobu.
- Užívejte jej s jídlem nebo bez jídla.

### **Jak se přípravek užívá**

- Tablety polykejte celé společně s vodou. Tabletou nerozlamujte, nedrťte ani ji nežvýkejte.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku PREVYMIS, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku PREVYMIS, než jste měl(a), ihned se obraťte na svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PREVYMIS**

Je velmi důležité, abyste dávky přípravku PREVYMIS nezapomínal(a) ani nevynechával(a).

- Pokud na dávku zapomenete, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud však již téměř nastal čas na další dávku, opomenutou dávku vynechejte. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- Neužívejte dvě dávky přípravku PREVYMIS současně, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á) tím, co máte dělat, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

### **Přípravek PREVYMIS nepřestávejte užívat**

Přípravek PREVYMIS nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem. Nepřipusťte, aby Vám přípravek PREVYMIS došel. Tím se léku poskytnete nejlepší možnost, aby Vás ochránil před onemocněním vyvolaným CMV poté, co Vám budou transplantovány kmenové buňky nebo transplantována ledvina.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- alergická reakce (hypersenzitivita) – známky mohou zahrnovat sípání, dýchací obtíže, vyrážku nebo kopřivku, svědění, otok
- ztráta chuti k jídlu
- změny vnímání chutí
- bolest hlavy
- pocit, že se točíte (závrat)
- bolest břicha
- abnormality v laboratorních testech jaterních funkcí (např. zvýšené hladiny jaterních enzymů)
- svalové křeče
- vysoká hladina kreatininu v krvi – prokáže se v krevních testech
- silný pocit únavy
- otok rukou nebo nohou

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na papírové krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek PREVYMIS obsahuje

Léčivou látkou je letermovirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje letermovirum 240 mg nebo 480 mg.

Pomocnými látkami jsou:

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelózy (E468), povidon (E1201), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b).

#### Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (pouze 480mg tablety) (E172), karnaubský vosk (E903). Viz bod 2 „Přípravek PREVYMIS obsahuje laktózu“ a „Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík“.

### Jak přípravek PREVYMIS vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek PREVYMIS 240 mg potahovaná tableta („tableta“) je žlutá, oválná tableta na jedné straně s vyraženým „591“ a na druhé s firemním logem. Tableta je 16,5 mm dlouhá a 8,5 mm široká.

Přípravek PREVYMIS 480 mg potahovaná tableta („tableta“) je růžová, oválná, bikonvexní tableta na jedné straně s vyraženým „595“ a na druhé s firemním logem. Tableta je 21,2 mm dlouhá a 10,3 mm široká.

Tablety 28x1 jsou baleny v krabici obsahující polyamid/Al/PVC – Al perforované jednodávkové blistry (celkem 28 tablet).

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok PREVYMIS 480 mg koncentrát pro infuzní roztok** letermovir

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán
3. Jak se přípravek PREVYMIS podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek PREVYMIS a k čemu se používá**

Přípravek PREVYMIS je protivirový lék na lékařský předpis, který obsahuje léčivou látku letermovir.

Přípravek PREVYMIS je lék pro dospělé, kterým byly nedávno transplantovány kmenové buňky (kostní dřeň) nebo transplantována ledvina. Tento lék pomáhá zabránit onemocnění způsobenému CMV („cytomegalovirem“).

CMV je virus. Většinu lidí CMV neškodí. Pokud se však Váš imunitní systém po transplantaci kmenových buněk nebo po transplantaci ledviny oslabí, můžete být onemocněním vyvolaným CMV silně ohrožen(a).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán**

**Přípravek PREVYMIS Vám nemá být podán, jestliže:**

- jste alergický(á) na letermovir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- užíváte některý z těchto léků:
  - pimoqid – používá se na Touretteův syndrom
  - námelové alkaloidy (jako je ergotamin a dihydroergotamin) – používají se na migrenózní bolesti hlavy.
- užíváte následující rostlinný přípravek:
  - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek PREVYMIS Vám nemá být podán. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než Vám bude přípravek PREVYMIS podán, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Pokud používáte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:**

- dabigatran – používá se proti krevním sraženinám
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol

### **Upozornění a opatření**

Pokud rovněž užíváte lék na vysoký cholesterol (viz seznam léků v části „Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS“ dále), musíte ihned informovat svého lékaře, pokud budete mít nevysvětlitelné bolesti svalů, zejména pokud Vám nebude dobře nebo budete mít horečku. Poté bude možná potřeba změnit lék nebo dávku. Další informace naleznete v příbalové informaci pro další lék.

Ke sledování následujících léčivých přípravků mohou být potřebné další krevní testy:

- cyklosporin, takrolimus, sirolimus
- vorikonazol

### **Děti a dospívající**

Přípravek PREVYMIS není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let. To proto, že přípravek PREVYMIS nebyl u této věkové skupiny hodnocen.

### **Další léčivé přípravky a přípravek PREVYMIS**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek PREVYMIS může ovlivnit způsob, jakým jiné léky fungují a jiné léky mohou ovlivnit fungování přípravku PREVYMIS. Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, zda je pro Vás bezpečné přípravek PREVYMIS užívat s jinými léky.

Existují jisté léky, které s přípravkem PREVYMIS **užívat nesmíte** (viz seznam pod nadpisem „Přípravek PREVYMIS Vám nemá být podán, jestliže:“).

Existují jisté další léky, které **nesmíte užívat** s přípravkem PREVYMIS a cyklosporinem (viz seznam pod nadpisem „Pokud používáte přípravek PREVYMIS s cyklosporinem, neužívejte následující léčivé přípravky:“).

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Důvodem je, že lékař může změnit Vaše léky nebo změnit jejich dávku:

- alfentanil – na silné bolesti
- fentanyl – na silné bolesti
- chinidin – na abnormální srdeční rytmus
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus – používají se k zabránění odmítnutí transplantátu
- vorikonazol – na plísňové infekce
- statiny, jako je atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – na vysoký cholesterol
- glyburid, repaglinid – na vysoký krevní cukr
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – na epileptické záchvaty (křeče)
- dabigatran, warfarin – používají se k ředění krve nebo na krevní sraženiny
- midazolam – používá se jako sedativum
- amiodaron – používá se k nápravě nepravidelného srdečního rytmu
- perorální (podávané ústy) antikoncepční steroidy – k zabránění otěhotnění
- omeprazol, pantoprazol – na žaludeční vředy a jiné žaludeční problémy
- nafcillin – na bakteriální infekce
- rifabutin, rifampicin – na mykobakteriální infekce
- thioridazin – na psychiatrické poruchy
- bosentan – na vysoký krevní tlak v plicních cévách
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – na HIV
- modafinil – k léčbě nadměrné denní spavosti

O seznam léků, které se mohou navzájem ovlivňovat s přípravkem PREVYMIS, můžete požádat svého lékaře nebo lékárníka.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Přípravek PREVYMIS se v těhotenství nedoporučuje. To proto, že nebyl v těhotenství studován a není známo, zda přípravek PREVYMIS nemůže Vaše dítě v době těhotenství poškodit.

### **Kojení**

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte před tím, než Vám bude tento přípravek podán, svého lékaře. Kojení se při užívání přípravku PREVYMIS nedoporučuje. To proto, že není známo, zda se přípravek PREVYMIS nedostává do mateřského mléka a zda se tak nedostane k Vašemu dítěti.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek PREVYMIS může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ uvedený dále). Někteří pacienti během léčby přípravkem PREVYMIS hlásili únavu (silný pocit únavy) nebo závratě (pocit, že se točíte). Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, neříd'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

### **Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík**

Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík. Pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek podán.

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 240mg injekční lahvičce. To odpovídá 1,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 480mg injekční lahvičce. To odpovídá 2,30 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

### **Přípravek PREVYMIS obsahuje cyklodextrin**

Jedna 240mg dávka (12ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 1 800 mg cyklodextrinu.

Jedna 480mg dávka (24ml injekční lahvička) tohoto léčivého přípravku obsahuje 3 600 mg cyklodextrinu.

Pokud máte onemocnění ledvin, poraďte se předtím, než Vám budete tento léčivý přípravek podán, se svým lékařem.

## **3. Jak se přípravek PREVYMIS podává**

Doporučená dávka přípravku PREVYMIS je 480 mg jednou denně. Pokud rovněž užíváte cyklosporin, lékař Vám sníží dávku přípravku PREVYMIS na 240 mg jednou denně.

Přípravek PREVYMIS Vám bude podán jako infuze („kapačka“) do žíly a podání bude trvat asi hodinu.

Přípravek PREVYMIS Vám bude podáván jednou denně.

### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku PREVYMIS, než mělo**

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku PREVYMIS, ihned se obraťte na svého lékaře.

### **Jestliže jste vynechal(a) podání přípravku PREVYMIS**

Je velmi důležité, abyste dávky přípravku PREVYMIS nezmeškal(a) ani nevynechal(a).

- Pokud jste zmeškal(a) návštěvu lékaře, kde Vám měl být podán přípravek PREVYMIS, ihned se obraťte na svého lékaře ohledně nového termínu návštěvy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- alergická reakce (hypersenzitivita) – známky mohou zahrnovat sípání, dýchací obtíže, vyrážku nebo kopřivku, svědění, otok
- ztráta chuti k jídlu
- změny vnímání chutí
- bolest hlavy
- pocit, že se točíte (závrat)
- bolest břicha
- abnormality v laboratorních testech jaterních funkcí (např. zvýšené hladiny jaterních enzymů)
- svalové křeče
- vysoká hladina kreatininu v krvi – prokáže se v krevních testech
- silný pocit únavy
- otok rukou nebo nohou

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek PREVYMIS uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Jakákoli nepoužitá část infuzního roztoku má být zlikvidována.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek PREVYMIS obsahuje

Léčivou látkou je letermovirus. Jedna injekční lahvička obsahuje letermovirus 240 mg nebo 480 mg. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg.

Pomocnými látkami jsou: hydroxypropylbetadex (cyklodextrin), chlorid sodný, hydroxid sodný (E524), voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek PREVYMIS obsahuje sodík“ a „Přípravek PREVYMIS obsahuje cyklodextrin“.

### Jak přípravek PREVYMIS vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek PREVYMIS 240 mg a 480 mg koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirá, bezbarvá tekutina a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic.

Koncentráty pro infuzní roztok o síle 240 mg a 480 mg jsou baleny v čirých skleněných injekčních lahvičkách. Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

#### Výrobce

Organon Heist by  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**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)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Pokyny pro podání přípravku PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok injekční lahvičky je určen pouze k jednorázovému použití. Nevyužitou část zlikvidujte.

Podání pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu

Přípravek PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic. Podání naředěného roztoku přípravku PREVYMIS vždy vyžaduje použití sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu, bez ohledu na to, jestli jsou tyto přípravku vlastní částice viditelné v injekční lahvičce nebo naředěném roztoku.

Příprava

PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok musí být před intravenózním podáním naředěn. Pokyny pro přípravu a podání jsou pro každou dávku stejné.

- Před ředěním zkontrolujte obsah injekční lahvičky, s ohledem na změnu barvy nebo obsah pevných částic. Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok a může obsahovat malé množství přípravku vlastních malých průsvitných nebo bílých částic.
- Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok kalný, zbarven nebo obsahuje částice jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic.
- Nepoužívejte přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok s intravenózními vaky a infuzními sety obsahujícími polyuretan nebo diethylhexyl-ftalátový (DEHP) plastifikátor. Materiály neobsahující ftaláty neobsahují ani DEHP.
- Netřeste s injekční lahvičkou přípravku PREVYMIS.
- Jednu jednorázovou injekční lahvičku (buď 12 ml (240mg dávka), nebo 24 ml (480mg dávka)) přípravku PREVYMIS ve formě koncentrátu pro infuzní roztok přidejte do 250ml předplněného intravenózního vaku obsahujícího buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy a naředěný roztok promíchejte šetrným obracením. Netřeste s ním.

- Po naředění je roztok přípravku PREVYMIS čirý a barevné rozpětí se pohybuje od bezbarvé až po žlutou. Variace barvy v tomto rozmezí neovlivňují kvalitu výrobku. Naředěný roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost částic a změny barvy. Naředěný roztok zlikvidujte, pokud je kalný, zbarven nebo obsahuje částice jiné, než malé množství malých průsvitných nebo bílých částic. Pokud je obsah injekční lahvičky přidán do 250ml intravenózního vaku, výsledná koncentrace letermoviru je 0,9 mg/ml (pro dávku 240 mg) a 1,8 mg/ml (pro dávku 480 mg).

### Podávání

- Naředěný roztok musí být podán pomocí sterilního PES in-line filtru s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.
- Nepodávejte naředěný roztok přes jiný než sterilní PES in-line filtr s velikostí pórů 0,2 mikronu nebo 0,22 mikronu.
- Přípravek se podává intravenózní infuzí. Nepodávejte jako intravenózní injekci (push) nebo bolus.
- Po naředění podávejte přípravek PREVYMIS intravenózní infuzí přes periferní nebo centrální žilní katetr po dobu přibližně 60 minut. Podejte celý obsah intravenózního vaku.

### Kompatibilní intravenózní roztoky a jiné léčivé přípravky

- Přípravek PREVYMIS koncentrát pro infuzní roztok je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy.
- Kompatibilní léčivé přípravky jsou uvedeny níže.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže.
- Přípravek PREVYMIS nemá být podán stejným intravenózním setem (nebo kanylou) společně s jinými léčivými přípravky a kombinacemi ředidel kromě těch, které jsou uvedeny níže.

### **Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky\* připraveny v 0,9% chloridu sodném**

- |   |                   |
|---|-------------------|
| • sodná sůl ampicilinu                        | • flukonazol      |
| • sodná sůl ampicilinu/sodná sůl sulbaktamu   | • humánní inzulin |
| • imunoglobulin proti buňkám brzlíku koňského | • síran hořečnatý |
| • kaspofungin                                 | • methotrexát     |
| • daptomycin                                  | • mikafungin      |
| • fentanyl-citrát                             |                   |

\*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

### **Seznam kompatibilních léčivých přípravků, pokud jsou přípravek PREVYMIS a léčivé přípravky\* připraveny v 5% glukóze**

- amfotericin B (lipidový komplex)<sup>†</sup>
- anidulafungin
- sodná sůl cefazolinu
- ceftarolin
- disodná sůl ceftriaxonu
- doripenem
- famotidin
- kyselina listová
- sodná sůl gancikloviru
- natrium-hydrokortison-sukcinát
- pentahydrát morfin-sulfátu
- monohydrát norepinefrin-tartarátu
- sodná sůl pantoprazolu
- chlorid draselný
- hydrogenfosforečnan draselný
- takrolimus
- telavancin
- tigecyklin

\*K potvrzení kompatibility současného podávání nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku.

<sup>†</sup>Amfotericin B (lipidový komplex) je kompatibilní s přípravkem PREVYMIS. Avšak amfotericin B (lipozomální) je nekompatibilní (viz bod 6.2).

### Kompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS je kompatibilní s následujícími materiály intravenózních vaků a infuzní sady. Všechny materiály intravenózních vaků nebo infuzní sady, které nejsou uvedeny níže, nemají být používány.

#### *Materiály intravenózního vaku*

Polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetát (EVA) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

#### *Materiály infuzní sady*

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), silikonový kaučuk (SR), styren-butadienový kopolymer (SBC), kopolymer styren-butadien-styren (SBS), polystyren (PS)

#### *Plastifikátory*

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

#### *Katetry*

Radiokontrastní polyuretan

### Nekompatibilní léčivé přípravky

Koncentrát pro infuzní roztok přípravku PREVYMIS je fyzikálně nekompatibilní s amiodaron-hydrochloridem, amfotericinem B (lipozomální), aztreonamem, monohydrátem cefepim-dihydrochloridu, ciprofloxacinem, cyklosporinem, diltiazem-hydrochloridem, filgrastimem, gentamicin-sulfátem, levofloxacinem, linezolidem, lorazepamem, midazolam-hydrochloridem, hydrochloridem mofetil-mykofenolátu, ondansetronem, palonosetronem.

### Nekompatibilní intravenózní vaky a infuzní sady

Přípravek PREVYMIS je nekompatibilní s diethylhexyl-ftalátovými plastifikátory (DEHP) a s intravenózním setem obsahujícím polyurethan.

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.