

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane
PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 240 mg letermowiru.

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 480 mg letermowiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana 240 mg zawiera 4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Każda tabletki powlekana 480 mg zawiera 6,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

PREVYMIS 240 mg tabletki powlekane
Żółta, owalna tabletki o wymiarach 16,5 mm x 8,5 mm, z wytłoczoną liczbą "591" po jednej stronie i logo MSD po drugiej stronie.

PREVYMIS 480 mg tabletki powlekane
Różowa, owalna, dwuwypukła tabletki o wymiarach 21,2 mm x 10,3 mm, z wytłoczoną liczbą "595" po jednej stronie i logo MSD po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności letermowiru stosowanego przez okres dłuższy niż 100 dni. Przedłużone stosowanie letermowiru w celu profilaktyki, powyżej 100 dni po przeszczepie może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV (patrz punkt 5.1). Stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki przez okres dłuższy niż 100 dni wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Modyfikacja dawki

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

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

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Jednoczesne zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Jeśli letermowir jest podawany jednocześnie z cyklosporyną:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwacja pod kątem DNA CMV

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

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

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

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

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

Interakcje z lekami

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

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

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

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

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ogólne informacje dotyczące różnic w ekspozycji w różnych schematach stosowania letermowiru

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

Wpływ innych produktów leczniczych na letermowir

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

Induktory enzymów i transporterów biorących udział w metabolizmie produktów leczniczych

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

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

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

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

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

Inhibitory OATP1B1 lub 3

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

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

Inhibitory glikoproteiny P/BCRP

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

Wpływ letermowiru na inne produkty lecznicze

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

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

Nasilenie działania indukcyjnego zależy od drogi podania letermowiru oraz tego, czy jednocześnie podawana jest cyklosporyna. Pełnego działania indukcyjnego należy spodziewać się po 10-14 dniach stosowania letermowiru. Czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego konkretnego produktu leczniczego podlegającego temu działaniu, będzie także wpływał na czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania na stężenie w osoczu.

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

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A

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

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

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

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

Produkty lecznicze transportowane przez OATP1B1/3

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

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

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9 i (lub) CYP2C19

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

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

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8

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

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

Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

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

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

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

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

Produkty lecznicze transportowane przez nerkowe transportery OAT3

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

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

Informacje ogólne

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

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

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

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

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Antybiotyki		
nafcyлина	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Nafcyлина może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i nafcyliny.
Leki przeciwgrzybicze		
flukonazol (dawka pojedyncza 400 mg)/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermowir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w stanie stacjonarnym. Przewidywane: ↔ flukonazol ↔ letermowir	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
ittrakonazol (200 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↔ ittrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermowir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
pozakonazol [‡] (dawka pojedyncza 300 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ pozakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
worykonazol [‡] (200 mg dwa razy na dobę)/ letermowir (480 mg na dobę)	↓ worykonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (zwiększenie aktywności CYP2C9/19)	Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych worykonazolu przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podawania letermowiru lub leku immunosupresyjnego.

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Leki przeciwprątkowe		
ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ letermowir (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	Ryfabutyna może zmniejszać stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfabutyiny.
ryfampicyna		
(dawka pojedyncza 600 mg doustnie/ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)	↔ letermowir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	Ryfampicyna podawana w dawkach wielokrotnych powoduje zmniejszenie stężenia letermowiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego PREVYMIS i ryfampicyny.
(dawka pojedyncza 600 mg iv./ letermowir (dawka pojedyncza 480 mg doustnie)	↔ letermowir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zahamowanie aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P)	
(600 mg raz na dobę doustnie)/ letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↓ letermowir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Połączenie zahamowania aktywności OATP1B1/3 i (lub) glikoproteiny P oraz zwiększenia aktywności glikoproteiny P/UGT)	
(600 mg raz na dobę doustnie (24 godziny po podaniu ryfampicyny)) [§] / letermowir (480 mg raz na dobę doustnie)	↓ letermowir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (zwiększenie aktywności glikoproteiny P/UGT)	

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

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

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

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie[†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C_{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
syrolimus [‡] (dawka pojedyncza 2 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	<p>↑ syrolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A)</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ letermowir</p>	<p>W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie syrolimusu we krwi pełnej, a dawkę syrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#].</p> <p>Zaleca się częste monitorowanie stężeń syrolimusu w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia jednoczesnego podawania cyklosporyny z produktem leczniczym PREVYMIS.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania syrolimusu z cyklosporyną należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego syrolimus.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną, nasilenie zwiększenia stężeń syrolimusu może być większe niż w przypadku stosowania samego produktu leczniczego PREVYMIS.</p>
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (480 mg na dobę)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A)</p>	<p>W trakcie leczenia, w przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego PREVYMIS, jak i po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym PREVYMIS należy często monitorować stężenie takrolimusu we krwi pełnej, a dawkę takrolimusu należy odpowiednio zmodyfikować[#].</p>
takrolimus (dawka pojedyncza 5 mg)/ letermowir (80 mg dwa razy na dobę)	<p>↔ letermowir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Wpływ na stężenie [†] Wartości średnie (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z produktem leczniczym PREVYMIS
Doustne środki antykoncepcyjne		
etynyloestradiol (EE) (0,03 mg) / lewonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) dawka pojedyncza/ letermowir (480 mg na dobę)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Inne działające ogólnoustrojowo doustne, steroidowe środki antykoncepcyjne	Ryzyko ↓ steroidowych środków antykoncepcyjnych	Letermowir może zmniejszać stężenia innych doustnych, steroidowych środków antykoncepcyjnych w osoczu i w ten sposób wpływać na ich skuteczność. W celu zapewnienia właściwego działania antykoncepcyjnego doustnych środków antykoncepcyjnych, należy wybierać produkty lecznicze zawierające EE i LNG.
Leki przeciwcukrzycowe		
repaglinid	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ lub ↓ repaglinid (zwiększenie aktywności CYP2C8, zahamowanie aktywności CYP2C8 i OATP1B)	Letermowir może zwiększać lub zmniejszać stężenia repaglinidu w osoczu (wpływ netto nie jest znany). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego PREVYMIS z cyklosporyną, oczekuje się, że stężenia repaglinidu w osoczu zwiększą się w wyniku dodatkowego hamowania aktywności OATP1B przez cyklosporynę. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania [#] .
gliburyd	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ gliburyd (zahamowanie aktywności OATP1B1/3, zahamowanie aktywności CYP3A, zwiększenie aktywności CYP2C9)	Letermowir może zwiększać stężenia gliburydu w osoczu. Zaleca się częste monitorowanie stężeń glukozy w czasie pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia lub zakończenia stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podania letermowiru. W przypadku stosowania produktu leczniczego PREVYMIS jednocześnie z cyklosporyną w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego gliburyd.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letermowir przenika do mleka ludzkiego.

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

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREVYMIS może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów w czasie stosowania produktu leczniczego PREVYMIS zgłaszano zmęczenie i zawroty głowy, co może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego PREVYMIS zostało ocenione w badaniu klinicznym III fazy (P001) z udziałem biorców HSCT przyjmujących produkt leczniczy PREVYMIS lub placebo do 14. tygodnia po przeszczepie. Wizyty kontrolne, oceniające bezpieczeństwo, trwały do 24. tygodnia po przeszczepie (patrz punkt 5.1).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły przynajmniej u 1% pacjentów w grupie otrzymującej PREVYMIS, i występującymi częściej niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności (7,2%), biegunka (2,4%) i wymioty (1,9%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, które były przyczyną zakończenia przyjmowania produktu leczniczego PREVYMIS, należały nudności (1,6%), wymioty (0,8%) i ból brzucha (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone dla produktu leczniczego PREVYMIS

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe

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

Oporność wirusa

W hodowli komórkowej

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

W badaniach klinicznych

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

W badaniu III fazy (P001) przeprowadzono sekwencjonowanie DNA całych regionów kodujących UL56 i UL89 z próbek pobranych od 40 pacjentów leczonych letermowirem, objętych pełną analizą (FAS, ang. *Full Analysis Set*), u których działania profilaktyczne zakończyły się niepowodzeniem i od których możliwe było pobranie próbek do badań. U dwóch pacjentów wykryto warianty genotypu

wirusa opornego na letermowir, w obu przypadkach do substytucji doszło w obrębie pUL56. U jednego pacjenta stwierdzono substytucję V236M, a u drugiego substytucję E237G. Z kolei u jednego dodatkowego pacjenta z wykrywalnym DNA CMV na początku badania (w związku z czym nie włączono go do populacji objętej pełną analizą) wykryto substytucje C325W i R369T w obrębie pUL56 po odstawieniu letermowiru.

Oporność krzyżowa

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

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Spośród 565 pacjentów, 373 otrzymywało letermowir (z czego 99 osób otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie), a 192 otrzymywało placebo (z czego 48 osób otrzymało co najmniej jedną dawkę dożylnie). Mediana czasu, który upłynął od przeszczepu do rozpoczęcia terapii letermowirem, wynosiła 9 dni. U trzydziestu siedmiu procent (37%) pacjentów przeszczep był przyjęty w momencie rozpoczęcia badania. Mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 18 do 78 lat); 56 (15%) pacjentów miało 65 lat lub więcej; 58% uczestników stanowili mężczyźni; 82% pacjentów było rasy białej; 10% stanowili Azjaci; 2% pacjentów stanowiły osoby rasy czarnej lub pochodzenia Afrykańskiego; 7% stanowili Latynosi. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 50% pacjentów było leczonych mieloablacyjnie, 52% otrzymywało cyklosporynę, a 42% – takrolimus. Do najczęstszych pierwotnych

przyczyn przeszczepu należały: ostra białaczka szpikowa (38%), zespół mieloblastyczny (15%) i chłoniak (13%). U 12% pacjentów w momencie rozpoczęcia badania wykryto DNA CMV.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności istotnego klinicznie zakażenia CMV w badaniu P001 była częstość występowania CMV DNA-emii uzasadniającej leczenie wyprzedzające CMV(PET) lub wystąpienie krańcowego stadium choroby narządu spowodowane przez CMV. Uznano, że przypadki, w których pacjenci zakończyli udział w badaniu przed 24. tygodniem po przeszczepie lub w 24. tygodniu po przeszczepie nie było ich wyników, były traktowane jako niepowodzenie leczenia (założenie NC=F, ang. *Non-Completer=Failure*).

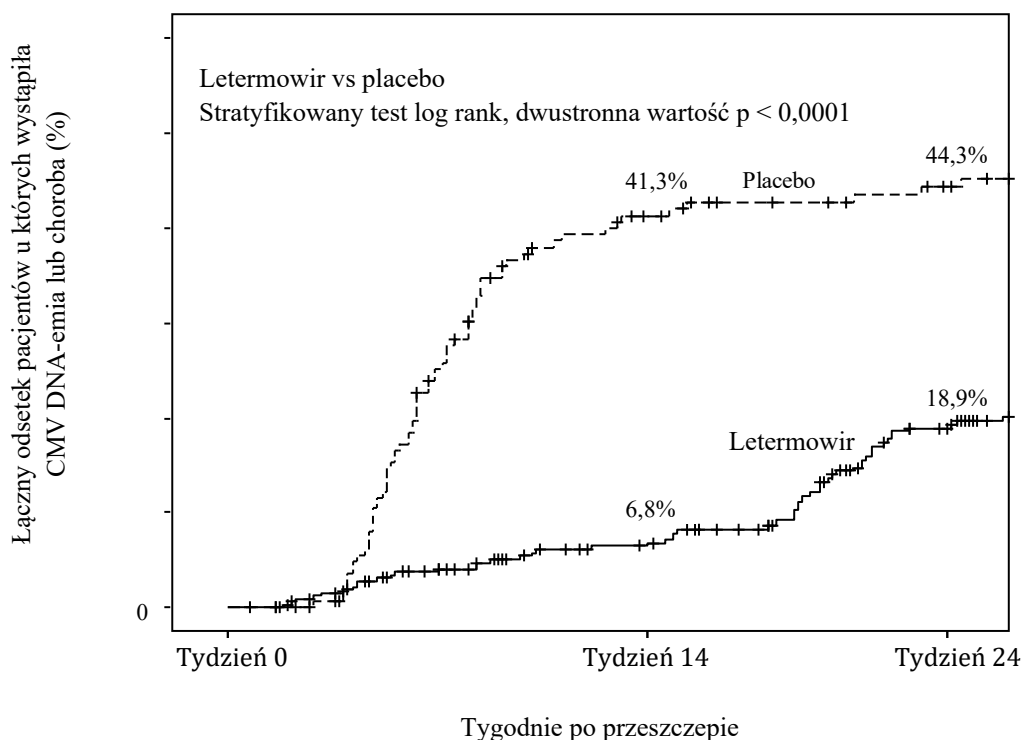
Jak przedstawiono w Tabeli 3, w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego udowodniono wyższą skuteczność letermowiru w porównaniu z placebo. Szacowana różnica w skuteczności leczenia, wynosząca -23,5%, była statystycznie istotna (jednostronna wartość $p < 0,0001$).

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

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

Z wystąpieniem CMV DNA-emii po 14. tygodniu po przeszczepie wśród pacjentów leczonych letermowirem powiązано takie czynniki, jak: wysokie ryzyko reaktywacji CMV na początku badania, GVHD, stosowanie kortykosteroidów i negatywny pod względem CMV status serologiczny dawcy.

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

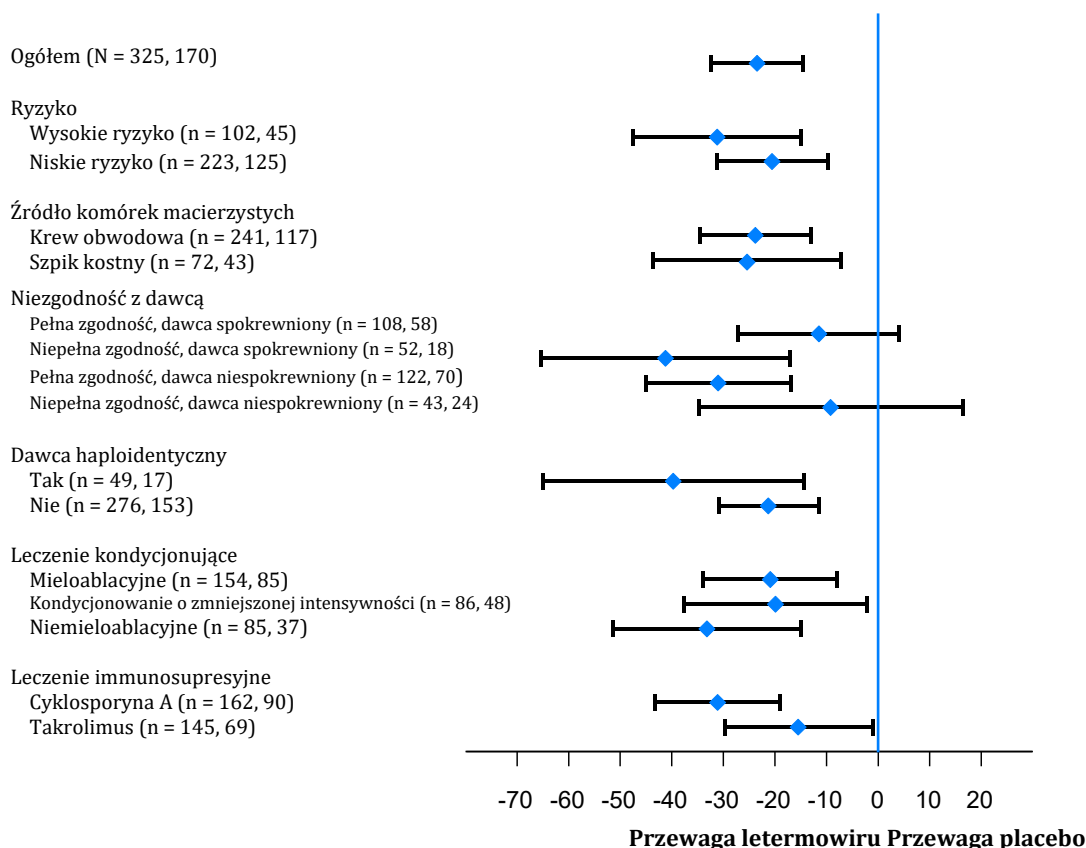


Liczba zagrożonych pacjentów			
- —	Letermowir	325	270
- - -	Placebo	170	85
			212
			70

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

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

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



Różnica letermowir – placebo (%) i 95% CI

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne letermowiru określono na podstawie podania leku doustnie i dożylnie zdrowym ochotnikom i biorcom HSCT. Ekspozycja na letermowir wzrastała w stopniu większym niż proporcjonalny do dawki zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Mechanizm to prawdopodobnie nasycenie/autohamowanie OATP1B1/3).

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

Letermowir osiągał stan stacjonarny po 9–10 dniach; współczynnik kumulacji dla AUC wynosił 1,2, a dla C_{max} 1,0.

U biorców HSCT, AUC letermowiru określono na podstawie danych otrzymanych w badaniach III fazy za pomocą populacyjnych analiz farmakokinetycznych (patrz Tabela 4). Różnice w ekspozycji między poszczególnymi schematami leczenia nie są istotne klinicznie; w badaniu P001 skuteczność utrzymywała się na stałym poziomie niezależnie od odnotowanego stężenia.

Tabela 4: Wartości AUC (ng·hr/ml) dla letermowiru u biorców HSCT

Schemat leczenia	Mediana (90% przedział predykcji)*
480 mg podanie doustne, bez cyklosporyny	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg podanie dożylnie, bez cyklosporyny	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg podanie doustne, z cyklosporyną	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg podanie dożylnie, z cyklosporyną	70 300 (46 200; 106 000)

* Prognozy post-hoc dla populacji na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, przeprowadzonej z wykorzystaniem danych z badań III fazy

Wchłanianie

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

Wpływ cyklosporyny

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

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Wydalenie

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

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi (wartość eGFR 31,0 do 56,8 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (wartość eGFR 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek, wartość AUC niezwiązanego letermowiru była odpowiednio około 115- i o 81% większa niż u zdrowych ochotników. Zmiany w stężeniu letermowiru związane z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są klinicznie istotne. Nie badano pacjentów z ESRD.

Masa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacunkowa wartość AUC letermowiru u pacjentów o masie ciała 80–100 kg jest o 18,7% mniejsza niż u pacjentów o masie ciała 67 kg. Różnica ta nie jest klinicznie istotna.

Rasa

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

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Nieodwracalny toksyczny wpływ letermowiru na jądra stwierdzono jedynie u szczurów przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) \geq 3-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki u ludzi (ZDL). Działanie toksyczne objawiało się poprzez degenerację kanalików nasiennych, oligospermie, obecność szczątków komórkowych w najądrzach, a także zmniejszoną masę jąder i najądrzy. Nie obserwowano toksycznego wpływu na jądra u szczurów przy ekspozycji

(AUC) zbliżonej do tej osiągniętej u ludzi po ZDL. Toksycznego wpływu na jądra nie zaobserwowano u myszy i małp przy największych badanych dawkach, przy których osiągnięto odpowiednio 4- i 2-krotnie większą ekspozycję niż u ludzi po ZDL. Znaczenie dla ludzi nie jest znane.

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

Właściwości rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań oceniających właściwości rakotwórcze letermowiru.

Właściwości mutagenne

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

Wpływ na układ rozrodczy

Płodność

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

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

Rozwój

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (tylko w tabletkach 480 mg) (E172)
Wosk Carnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane 240 mg

Blistery Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium. W każdym pudełku tekturowym znajdują się cztery (4) blistry z 7 tabletkami, co daje łącznie 28 tabletek.

Tabletki powlekane 480 mg

Blistery Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium. W każdym pudełku tekturowym znajdują się cztery (4) blistry z 7 tabletkami, co daje łącznie 28 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1245/001

EU/1/17/1245/002

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

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

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

22.12.2020 r.

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