

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 480 mg letermovir.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 240 mg περιέχει 4 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 480 mg περιέχει 6,4 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κίτρινο ωοειδές δισκίο διαστάσεων 16,5 mm x 8,5 mm, χαραγμένο με το «591» στη μία πλευρά και το λογότυπο MSD στην άλλη πλευρά.

PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ροζ ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο διαστάσεων 21,2 mm x 10,3 mm, χαραγμένο με το «595» στη μία πλευρά και το λογότυπο MSD στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από την επανενεργοποίηση και τη νόσο του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιϊκών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με το PREVYMIS θα πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μια αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Δοσολογία

Το PREVYMIS είναι επίσης διαθέσιμο ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (240 mg και 480 mg).

Τα PREVYMIS δισκία και πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλάξιμα κατά την κρίση του γιατρού, και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συνιστώμενη δοσολογία του PREVYMIS είναι ένα δισκίο των 480 mg μία φορά ημερησίως.

Η αγωγή με το PREVYMIS θα πρέπει να ξεκινά μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Η αγωγή με το PREVYMIS μπορεί να ξεκινά την ημέρα της μεταμόσχευσης και όχι αργότερα των 28 ημερών μετά τη μεταμόσχευση. Η αγωγή με το PREVYMIS μπορεί να ξεκινά πριν ή μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος. Η προφύλαξη με το PREVYMIS θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του letermovir για περισσότερο από 100 ημέρες δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. Παρατεταμένη προφύλαξη με letermovir πέραν των 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να είναι προς όφελος μερικών ασθενών σε υψηλό κίνδυνο όψιμης CMV επανενεργοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση προφύλαξης με letermovir για περισσότερο από 100 ημέρες απαιτεί μία προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Προσαρμογή δοσολογίας

Εάν το PREVYMIS συγχρηρηθεί με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία του PREVYMIS θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη εισαχθεί μετά την έναρξη του PREVYMIS, η επόμενη δόση του PREVYMIS θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη του PREVYMIS, η επόμενη δόση του PREVYMIS θα πρέπει να αυξηθεί σε 480 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η δόση της κυκλοσπορίνης διακοπεί προσωρινά λόγω υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS.

Παραλείφθισα δόση

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν παραλείψουν μία δόση του PREVYMIS, θα πρέπει να τη λάβουν αμέσως μόλις το θυμηθούν. Εάν δεν το θυμηθούν μέχρι την ώρα για την επόμενη δόση, δεν θα πρέπει να λάβουν τη δόση που παραλείφθηκε και θα πρέπει να επιστρέψουν στο κανονικό πρόγραμμα. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να διπλασιάζουν την επόμενη δόση τους ή να λαμβάνουν περισσότερο από την συνταγογραφημένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS με βάση την ηλικία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS με βάση την ήπια (Child-Pugh Βαθμός A) προς μέτρια (Child-Pugh Βαθμός B) ηπατική δυσλειτουργία. Το PREVYMIS δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Βαθμός C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνδυασμένη ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το PREVYMIS δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συνδυασμένη με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ERSD) που χρειάζονται ή όχι αιμοκάθαρση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ESRD.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PREVYMIS σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο δεν πρέπει να διχοτομείται, να συνθλίβεται ή να μασάται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με πιμοζίδη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5)

Όταν το letermovir συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη:

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran, της ατορβαστατίνης, της σιμβαστατίνης, της ροσουβαστατίνης ή της πιταβαστατίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση του CMV DNA

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του letermovir έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ένα αρνητικό αποτέλεσμα ελέγχου CMV DNA, πριν την έναρξη της προφύλαξης. Το CMV DNA παρακολούθηθηκε σε μία εβδομαδιαία βάση μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά την μεταμόσχευση, και ακολούθως ανά δύο εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 24. Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής CMV DNA αιμίας ή νόσου, η προφύλαξη με letermovir σταμάτησε και ξεκίνησε καθιερωμένη CMV προληπτική θεραπεία (PET) ή αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η προφύλαξη με letermovir ξεκίνησε και ο έλεγχος CMV DNA βρέθηκε ακολούθως θετικός στην ένταξη, η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχιστεί εάν τα κριτήρια PET δεν πληρούνταν (βλ. παράγραφο 5.1).

Κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ή μειωμένου θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Η ταυτόχρονη χρήση του PREVYMIS και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να προκαλέσει γνωστές ή δυνητικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, μερικές από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε:

- πιθανές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγαλύτερη έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή στο letermovir.
- σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Δείτε τον Πίνακα 1 για τα βήματα πρόληψης ή διαχείρισης αυτών των γνωστών ή δυνητικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Το PREVYMIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A με στενά θεραπευτικά εύρη (π.χ. αλφαιντανύλη, φαιντανύλη και κινιδίνη), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των CYP3A υποστρωμάτων. Συνιστάται στενή παρακολούθηση ή/και προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων CYP3A υποστρωμάτων (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξημένη παρακολούθηση της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και του σιρόλιμους γενικά συνιστάται τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη και τη διακοπή του letermovir (βλ. παράγραφο 4.5) όπως και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir.

Το letermovir είναι ένας μέτριος επαγωγέας των ενζύμων και των μεταφορέων. Η επαγωγή μπορεί να αυξήσει τις μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μερικών μεταβολισμένων και μεταφερομένων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Η θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκου (TDM) συνιστάται για τη βορικοναζόλη. Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας του dabigatran.

Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται μέσω των OATP1B1/3 όπως είναι πολλές από τις στατίνες (βλ. παραγράφο 4.5 και Πίνακα 1).

Έκδοχα

Το PREVYMIS περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης, ή δυσασορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νάτριο ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στην έκθεση μεταξύ διαφορετικών σχημάτων αγωγής του letermovir

- Η εκτιμώμενη έκθεση του letermovir στο πλάσμα είναι διαφορετική ανάλογα με το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιείται (βλέπε πίνακα στη παράγραφο 5.2). Επομένως, οι κλινικές επιπτώσεις των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων για το letermovir εξαρτώνται από ποιο σχήμα του letermovir χρησιμοποιήθηκε και εάν ή όχι το letermovir συνδυάστηκε με κυκλοσπορίνη.

- Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και letermovir μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονες ή επιπρόσθετες επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με το letermovir μόνο (βλ. Πίνακα 1).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο letermovir

Οι οδοί απομάκρυνσης του letermovir *in vivo* είναι η χολική απέκκριση και η γλυκουρονιδίωση. Η σχετική σημασία αυτών των οδών είναι άγνωστη. Και οι δύο οδοί απομάκρυνσης εμπλέκουν την ενεργή πρόσληψη μέσα στο ηπατοκύτταρο μέσω των ηπατικών μεταφορέων πρόσληψης OATP1B1/3. Μετά τη πρόσληψη, η γλυκουρονιδίωση του letermovir γίνεται με την μεσολάβηση των UGT1A1 και 3. Το letermovir επίσης φαίνεται να υπόκειται σε P-gp και BCRP διαμεσολαβούμενη εκροή στο ήπαρ και στο έντερο (βλ. παράγραφο 5.2).

Επαγωγείς ενζύμων ή μεταφορέων που μεταβολίζουν φάρμακα

Η συγχορήγηση του PREVYMIS (με ή χωρίς κυκλοσπορίνη) με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς των μεταφορέων (π.χ., P-gp) ή/και ένζυμα (π.χ., UGTs) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στο letermovir (βλ. Πίνακα 1).

-Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων περιλαμβάνουν τη ριφαμικίνη, τη φαινυτοΐνη, την καρβαμαζεπίνη, το St.John's wort (*Hypericum perforatum*), τη ριφαμπουτίνη και τη φαινοβαρβιτάλη.

-Παραδείγματα μετρίων επαγωγέων περιλαμβάνουν τη θειοριδαζίνη, τη μοδαφινίλη, τη ριτοναβίρη, τη λοπιναβίρη, την εφαιβιρένζη και την ετραβιρίνη.

Η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια αρχική αύξηση των συγκεντρώσεων του letemovir στο πλάσμα (λόγω της αναστολής των OATP1B1/3 ή/και της P-gp) η οποία δεν είναι κλινικά σχετική, ακολουθούμενη από κλινικά σχετικές μειώσεις του letemovir στο πλάσμα (λόγω επαγωγής των P-gp/UGT) με συνεχιζόμενη συγχορήγηση ριφαμπικίνης (βλ. Πίνακα 1).

Επιπρόσθετες επιδράσεις άλλων προϊόντων στο letemovir που είναι σχετικές όταν συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη

Αναστολείς των OATP1B1 ή 3

Η συγχορήγηση του PREVYMIS με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων OATP1B1/3 μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του letemovir. Εάν το PREVYMIS συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα), η συνιστώμενη δόση του PREVYMIS είναι 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. Πίνακα 1 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Συνιστάται προσοχή εάν άλλοι OATP1B1/3 αναστολείς προστεθούν στο letemovir σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη.

-Παραδείγματα των OATP1B1 αναστολέων περιλαμβάνουν τη γεμφιπροζίλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ορισμένους αναστολείς πρωτεασών (αταζαναβίρη, σιμεπρεβίρη).

Αναστολείς της P-gp/BCRP

In vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το letemovir είναι ένα υπόστρωμα της P-gp/BCRP.

Μεταβολές στις συγκεντρώσεις του letemovir στο πλάσμα, λόγω αναστολής της P-gp/BCRP από την ιτρακοναζόλη, δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Επίδραση του letemovir σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που κυρίως απομακρύνονται μέσω του μεταβολισμού ή επηρεάζονται από την ενεργό μεταφορά

Το letemovir είναι ένας γενικός επαγωγέας *in vivo* των ενζύμων και των μεταφορέων. Εκτός και εάν ένα συγκεκριμένο ένζυμο ή μεταφορέας επίσης αναστέλλεται (βλ. παρακάτω) επαγωγή μπορεί να αναμένεται. Για αυτό, το letemovir μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο πλάσμα και πιθανά σε μειωμένη αποτελεσματικότητα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απομακρύνονται κυρίως μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς.

Το μέγεθος της επαγωγικής επίδρασης εξαρτάται από την οδό χορήγησης της αγωγής με letemovir και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη. Η πλήρης επαγωγική επίδραση μπορεί να αναμένεται μετά από 10-14 ημέρες αγωγής με letemovir. Ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσει τη σταθεροποιημένη κατάσταση ενός συγκεκριμένου επηρεαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος επίσης επηρεάζει το χρόνο που χρειάζεται για να φτάσει σε πλήρη επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

In vitro, το letemovir είναι ένας αναστολέας των CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, και OAT3 σε *in vivo* σχετικές συγκεντρώσεις. *In vivo* μελέτες είναι διαθέσιμες και διερευνούν την καθαρή επίδραση στα CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 και επιπρόσθετα στο CYP2C19. Η καθαρή επίδραση *in vivo* στα άλλα ένζυμα και μεταφορείς που αναφέρονται δεν είναι γνωστή. Λεπτομερείς πληροφορίες παρουσιάζονται παρακάτω.

Δεν είναι γνωστό εάν το letemovir μπορεί να επηρεάσει την έκθεση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, της αμφοτερικίνης Β και της μικαφουγκίνης. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του letemovir και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει διερευνηθεί. Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος μειωμένης έκθεσης λόγω επαγωγής αλλά το μέγεθος αυτής της επίδρασης και συνεπώς η κλινική σημασία είναι προς το παρόν άγνωστη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A

Το letemovir είναι ένας μέτριος αναστολέας των CYP3A *in vivo*. Η συγχορήγηση του PREVYMIS με από στόματος μιδαζολάμη (ενός CYP3A υποστρώματος) προκαλεί 2-3 φορές αυξημένες συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συγχορήγηση του PREVYMIS μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχορηγούμενων CYP3A υποστρωμάτων (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν συγκεκριμένα ανοσοκατασταλτικά (πχ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους,σιρόλιμους), αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής και την αμιωδαρόνη (βλ. Πίνακα 1). Η πιμοζιδή και τα αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της ανασταλτικής επίδρασης του CYP3A εξαρτάται από την οδό χορήγησης του letemovir και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.

Λόγω χρονοεξαρτώμενης αναστολής και ταυτόχρονης επαγωγής, η καθαρή ανασταλτική ενζυμική επίδραση μπορεί να μην επιτευχθεί μέχρι μετά από 10-14 ημέρες. Ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η σταθεροποιημένη κατάσταση ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος επίσης θα επηρεάσει τον χρόνο που θα χρειαστεί για να επιτευχθεί πλήρες αποτέλεσμα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Όταν η αγωγή διακοπεί, χρειάζονται 10-14 ημέρες για να εξαφανιστεί η ανασταλτική επίδραση. Εάν γίνεται παρακολούθηση, αυτή συνιστάται τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη και τη λήξη του letemovir (βλ.παράγραφο 4.4) όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letemovir.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το OATP1B1/3

Το letemovir είναι ένας αναστολέας των OATP1B1/3 μεταφορέων. Η χορήγηση του PREVYMIS μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι OATP1B1/3 υποστρώματα.

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν τους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, τη φεξοφenaδίνη, τη ρεπαγλινίδη και τη γλυβουρίδη (βλ. Πίνακα 1). Συγκρίνοντας το σχήμα του letemovir χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη, η επίδραση είναι πιο έντονη μετά το ενδοφλέβιο παρά με το από στόματος letemovir.

Το μέγεθος της OATP1B1/3 αναστολής στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιθανά υψηλότερο όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα του letemovir αλλάζει κατά τη διάρκεια της αγωγής με ένα OATP1B1/3 υπόστρωμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9 ή/και CYP2C19

Η συγχορήγηση του PREVYMIS με τη βορικοναζόλη (ένα CYP2C19 υπόστρωμα) προκαλεί σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι το letemovir είναι ένας επαγωγέας του CYP2C19. Το CYP2C9 πιθανά επίσης επάγεται. Το letemovir έχει τη δυνατότητα να μειώνει την έκθεση στα CYP2C9 ή/και CYP2C19 υποστρώματα δυνητικά οδηγώντας σε υποθεραπευτικά επίπεδα.

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη, τη βορικοναζόλη, τη διαζεπάμη, τη λανσοπραζόλη, την ομεπραζόλη, την εσομεπραζόλη, τη παντοπραζόλη, την τιλιδίνη, την τολβουταμίδη (βλ.Πίνακα 1).

Η επίδραση αναμένεται να είναι λιγότερο έντονη για το από στόματος letemovir χωρίς κυκλοσπορίνη, παρά με το ενδοφλέβιο letemovir με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ή το από στόματος letemovir με κυκλοσπορίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα του letemovir αλλάζει κατά τη διάρκεια θεραπείας με ένα CYP2C9 ή CYP2C19 υπόστρωμα. Βλ. επίσης γενικές πληροφορίες για την επαγωγή παραπάνω σχετικά με τις χρονικές περιόδους της αλληλεπίδρασης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8

Το letemovir αναστέλει το CYP2C8 *in vitro*, αλλά μπορεί επίσης να επάγει το CYP2C8 με βάση το επαγωγικό του δυναμικό. Η καθαρή επίδραση *in vivo* είναι άγνωστη.

-Ένα παράδειγμα ενός τέτοιου φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο κυρίως απομακρύνεται μέσω του CYP2C8 είναι η ρεπαγλινίδη (βλ.Πίνακα 1). Ταυτόχρονη χρήση ρεπαγλινίδης και letemovir με ή χωρίς κυκλοσπορίνη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr στο έντερο

Το letermovir είναι ένας επαγωγέας της εντερικής P-gr. Η χορήγηση του PREVYMIS μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σχετική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων προϊόντων τα οποία μεταφέρονται σημαντικά από την P-gr στο έντερο όπως το dabigatran και η σοφοσμπουβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6, το UGT1A1 ή μεταφέρονται από τη BCRP ή το OATP2B1

Το letermovir είναι ένας γενικός επαγωγέας *in vivo* αλλά επίσης έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6, το UGT1A1, τη BCRP και το OATP2B1 *in vitro*. Το καθαρό αποτέλεσμα *in vivo* είναι άγνωστο. Επομένως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορείς μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγηθούν με το letermovir. Μπορεί να συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2B6 περιλαμβάνουν τη βουπροπίνη.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται από τοUGT1A1 είναι η ραλτεγκραβίρη και η ντολουτεγκραβίρη.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταφέρονται από τη BCRP περιλαμβάνουν τη ροσουβαστατίνη και τη σουλφασαλαζίνη.

-Ένα παράδειγμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μεταφέρεται από το OATP2B1 είναι η σελιπρολόλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το νεφρικό μεταφορέα OAT3

In vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το letermovir είναι ένας αναστολέας του OAT3, επομένως το letermovir μπορεί να είναι ένας OAT3 αναστολέας *in vivo*. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από το OAT3 μπορεί να αυξηθούν.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από το OAT3 περιλαμβάνουν τη σιπροφλοξασίνη, την τενοφοβίρη, την ιμιπενέμη και τη σιλαστατίνη.

Γενικές πληροφορίες

Εάν γίνουν προσαρμογές της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων λόγω της αγωγής με το PREVYMIS, οι δόσεις θα πρέπει να αναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με το PREVYMIS. Μία αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης ή του ανοσοκατασταλτικού.

Ο Πίνακας 1 παρέχει έναν κατάλογο των γνωστών ή των δυνητικά κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν με το PREVYMIS ή είναι προβλεπόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με το PREVYMIS (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.1 και 5.2).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις δόσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σημειώνεται ότι ο πίνακας δεν είναι πλήρης αλλά παρέχει παραδείγματα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων. Βλ. επίσης το γενικό κείμενο περί φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων παραπάνω.

Εκτός και αν ορίζεται διαφορετικά, μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν με το από του στόματος letermovir χωρίς κυκλοσπορίνη. Παρακαλώ σημειώστε ότι το δυναμικό αλληλεπίδρασης και οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με το εάν το letermovir χορηγείται από στόματος ή ενδοφλέβια και εάν η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα. Όταν αλλάζει η οδός χορήγησης, ή εάν αλλάζει το ανοσοκατασταλτικό, η σύσταση που αφορά τη συγχωρήγηση θα πρέπει να αναθεωρείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
Αντιβιοτικά		
ναφσιλλίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ letermovir (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ναφσιλλίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της ναφσιλλίνης δεν συνιστάται.
Αντιμυκητιασικά		
Φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ δόση) /letermovir (480 mg εφάπαξ δόση)	↔ φλουκοναζόλη AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Η αλληλεπίδραση στη σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ φλουκοναζόλη ↔ letermovir	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)/ letermovir (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↔ιτρακοναζόλη AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ποσακοναζόλη‡ (300 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↔ ποσακοναζόλη AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
βορικοναζόλη‡ (200 mg δύο φορές ημερησίως)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↓ βορικοναζόλη AUC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 επαγωγή)	Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, TDM για τη βορικοναζόλη συνιστάται, τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του letermovir, όπως και επίσης μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης του letermovir ή του ανοσοκατασταλτικού.
Αντιμυκοβακτηριδιακά		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ letermovir (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται.
ριφαμπικίνη		
(600 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/letermovir (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (αναστολή OATP1B1/3 ή/και P-gp)	
(600 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/letermovir (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (αναστολή OATP1B1/3 ή/και P-gp)	Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης μειώνουν τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται.
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος/ letermovir (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (Άθροισμα αναστολής OATP1B1/3 ή/και P-gp και επαγωγής P-gp/UGT)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος (24 ώρες μετά την ριφαμπικίνη)) [§] / letermovir (480 μία φορά ημερησίως από στόματος)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (επαγωγή P-gp/UGT)	
Αντιψυχωσικά		
θειοριδαζίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ letermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η θειοριδαζίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της θειοριδαζίνης δεν συνιστάται.
Ανταγωνιστές ενδοθελίνης		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η βοσεντάνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της βοσεντάνης δεν συνιστάται.
Αντιϊικά		
ακυκλοβίρη* (400 mg εφάπαξ δόση)/Ietermovir (480 mg ημερησίως)	↔ ακυκλοβίρη AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
βαλακυκλοβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ βαλακυκλοβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φυτικά προϊόντα		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Το St. John's wort μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και του St. John's wort αντενδείκνυται.
HIV φαρμακευτικά προϊόντα		
εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT) ↑ ή ↓ εφαβιρένζης (αναστολή ή επαγωγή CYP2B6)	Η εφαβιρένζη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της εφαβιρένζης δεν συνιστάται.
ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, λοπιναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Αυτά τα αντιϊικά μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS με αυτά τα αντιϊικά δεν συνιστάται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης		
ατορβαστατίνη [‡] (20 mg εφάπαξ δόση)/Ietermovir (480 mg ημερησίως)	↑ ατορβαστατίνη AUC 3,29 (2,84, 3,82) C _{max} 2,17 (1,76, 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με στατίνες, όπως η μυοπάθεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg ημερησίως όταν συγχορηγείται με το PREVYMIS [#] . Παρ' όλο που δεν μελετήθηκε, όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από ότι με το PREVYMIS μόνο. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με την κυκλοσπορίνη, η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται..
σιμβαστατίνη πιταβαστατίνη ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αναστολέων της HMG- CoA αναγωγάσης (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Το Ietermovir μπορεί να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των στατινών. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται με το PREVYMIS μόνο. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η χρήση αυτών των στατινών αντενδείκνυται.
φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη,	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αναστολέων της HMG- CoA αναγωγάσης (OATP1B1/3 ή/και BCRP αναστολή)	Το Ietermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με αυτές τις στατίνες, μία μείωση της δόσης της στατίνης μπορεί να είναι αναγκαία [#] . Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με στατίνες, όπως η μυοπάθεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η πραβαστατίνη δεν συνιστάται ενώ για τη φλουβαστατίνη, μια μείωση της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία [#] . Οι σχετιζόμενες με τις στατίνες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η μυοπάθεια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Ανοσοκατασταλτικά		
κυκλοσπορίνη (50 mg εφάπαξ δόση)/Ietermovir (240 mg ημερησίως)	↑ κυκλοσπορίνη AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A αναστολή)	Εάν το PREVYMIS συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία του PREVYMIS θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
κυκλοσπορίνη (200 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (240 mg ημερησίως)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 αναστολή)	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του PREVYMIS και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
μυκοφαινολάτη μοφετίλ (1 g εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↔ μυκοφαινολικό οξύ AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
σιρόλιμους [‡] (2 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↑ σιρόλιμους AUC 3,40 (3,01, 3,85) C _{max} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A αναστολή) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ letermovir	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του PREVYMIS και η δόση του σιρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] . Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους συνιστάται στην έναρξη ή στη διακοπή της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης με το PREVYMIS. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης του σιρόλιμους για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους με την κυκλοσπορίνη. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης στις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μπορεί να είναι μεγαλύτερο από ότι με το PREVYMIS μόνο.
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↑ τακρόλιμους AUC 2,42 (2,04, 2,88) C _{max} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A αναστολή)	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/Ietermonivir (80 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ Ietermonivir AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	PREVYMIS και η δόση του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
Από στόματος αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) (0,03 mg)/ λεβονοργεστρέλη (LNG) [‡] (0,15 mg) εφάπαξ δόση/ Ietermonivir (480 mg ημερησίως)	↔ 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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλα από στόματος αντισυλληπτικά στεροειδή που δρουν συστηματικά	Κίνδυνος ↓ αντισυλληπτικών στεροειδών	Το Ietermonivir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων από στόματος αντισυλληπτικών στεροειδών επηρεάζοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους. Για τη διασφάλιση μιας επαρκούς αντισυλληπτικής δράσης με ένα από στόματος αντισυλληπτικό, προϊόντα που περιέχουν EE και LNG θα πρέπει να επιλέγονται.
Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα		
ρεπαγλινίδη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ ή ↓ ρεπαγλινίδης (CYP2C8 επαγωγή, CYP2C8 και OATP1B αναστολή)	Το Ietermonivir μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης. (Η καθαρή επίδραση δεν είναι γνωστή). Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης αναμένεται να αυξηθούν λόγω της επιπρόσθετης αναστολής του OATP1B από την κυκλοσπορίνη. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται [#] .

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
γλυβουρίδη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ γλυβουρίδης</p> <p>(OATP1B1/3 αναστολή, CYP3A αναστολή, CYP2C9 επαγωγή)</p>	<p>Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γλυβουρίδης.</p> <p>Η συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του letermovir, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir.</p> <p>Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης της γλυβουρίδης για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις.</p>
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. επίσης γενικό κείμενο)		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ letermovir</p> <p>(επαγωγή P-gp/UGT)</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της καρβαμαζεπίνης ή της φαινοβαρβιτάλης δεν συνιστάται.</p>
φαινυτοΐνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ letermovir</p> <p>(επαγωγή P-gp/UGT) ↓ φαινυτοΐνης (CYP2C9/19 επαγωγή)</p>	<p>Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα.</p> <p>Το letermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φαινυτοΐνης.</p> <p>Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της φαινυτοΐνης δεν συνιστάται.</p>
Από στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ βαρφαρίνης</p> <p>(CYP2C9 επαγωγή)</p>	<p>Το letermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βαρφαρίνης.</p> <p>Συχνή παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα πρέπει να γίνεται όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με την αγωγή του PREVYMIS[#].</p> <p>Η παρακολούθηση συνιστάται μετά τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του letermovir, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir ή του ανοσοκατασταλτικού.</p>

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
dabigatran	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ dabigatran (εντερική P-gp επαγωγή)	Το letermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran και μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του dabigatran. Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας του dabigatran. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το dabigatran αντενδείκνυται.
Κατασταλτικά		
μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ IV δόση)/ letermovir (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος) μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση από στόματος) / letermovir (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)	↑ μιδαζολάμη IV: AUC 1,47 (1,37, 1,58) C _{max} 1,05 (0,94, 1,17) Από στόματος: AUC 2,25 (2,04, 2,48) C _{max} 1,72 (1,55, 1,92) (CYP3A αναστολή)	Στενή κλινική παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή ή/και παρατεταμένη καταστολή θα πρέπει να ασκείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του PREVYMIS με τη μιδαζολάμη. Προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης θα πρέπει να εξετάζεται [#] . Η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της μιδαζολάμης μπορεί να είναι μεγαλύτερη όταν χορηγείται από στόματος μιδαζολάμη με letermovir στην κλινική δόση παρά με τη δόση που μελετήθηκε.
Αγωνιστές οπιοειδών		
Παραδείγματα: αλφαιντανύλη, φαιντανύλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών (CYP3A αναστολή)	Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνιστάται κατά τη συγχορήγηση. Προσαρμογή της δόσης για τα CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών μπορεί να είναι αναγκαία [#] (βλ. παράγραφο 4.4). Παρακολούθηση συνιστάται επίσης όταν αλλάζει η οδός χορήγησης. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών μπορεί να είναι μεγαλύτερο. Στενή κλινική παρακολούθηση για την αναπνευστική καταστολή πρέπει πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του PREVYMIS σε συνδυασμό με την κυκλοσπορίνη και την αλφαιντανύλη ή τη φαιντανύλη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης (βλ. παράγραφο 4.4).
Αντι-αρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
αμιωδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αμιωδαρόνης (κυρίως CYP3A αναστολή και CYP2C8 αναστολή ή επαγωγή)	Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμιωδαρόνης. Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την αμιωδαρόνη συνιστάται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της αμιωδαρόνης θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά όταν η αμιωδαρόνη συγχορηγείται με το PREVYMIS [#] .
κινιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ κινιδίνης (CYP3A αναστολή)	Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κινιδίνης. Στενή κλινική παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης του PREVYMIS με την κινιδίνη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης [#] .
Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα		
διγοξίνη [‡] (0,5 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (240 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ διγοξίνη AUC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gr επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων		
ομεπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ ομεπραζόλη (επαγωγή των CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ letermovir	Το letermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
παντοπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ παντοπραζόλη (πιθανά λόγω επαγωγής των CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ Ietermovir	Το Ietermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.
Παράγοντες προώθησης εγρήγορης		
μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της μοδαφινίλης δεν συνιστάται.
<p>*Αυτός ο πίνακας δεν είναι πλήρης. † ↓ =μείωση, ↑ =αύξηση ↔ = κλινικά μη σημαντική αλλαγή ‡ Μονόδρομη μελέτη αλληλεπίδρασης η οποία αξιολογεί την επίδραση του Ietermovir στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. § Αυτά τα στοιχεία είναι το αποτέλεσμα της ριφαμπικίνης στο Ietermovir 24 ώρες μετά την τελική δόση ριφαμπικίνης. # Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.</p>		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Ietermovir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το PREVYMIS δεν συνιστάται κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ietermovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση του Ietermovir στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη.

Πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή της θεραπείας/αποχή από τη θεραπεία με το PREVYMIS, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από τον θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων. Μη αναστρέψιμη τοξικότητα των όρχεων και δυσλειτουργία γονιμότητας παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους, αλλά όχι σε αρσενικά ποντίκια ή αρσενικές μαϊμούδες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PREVYMIS μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και ίλιγγος έχουν αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της αγωγής με το PREVYMIS, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν την ικανότητα ενός ασθενούς να οδηγεί ή να χρησιμοποιεί μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREVYMIS βασίστηκε σε μία Φάσης 3 κλινική δοκιμή (P001) σε HSCT λήπτες που έλαβαν PREVYMIS ή εικονικό φάρμακο έως την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση και παρακολούθηθηκαν για ασφάλεια έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 1 % των ατόμων της ομάδας του PREVYMIS και σε συχνότητα μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο, ήταν: ναυτία (7,2 %), διάρροια (2,4 %) και έμετος (1,9 %).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του PREVYMIS ήταν ναυτία (1,6 %), έμετος (0,8 %) και κοιλιακό άλγος (0,5 %).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το PREVYMIS σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία/όργανο σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνια ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν με το PREVYMIS

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Όχι συχνές	όρεξη μειωμένη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	δυσγευσία, κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
Όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Όχι συχνές	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Όχι συχνές	κρεατινίνη αίματος αυξημένη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Όχι συχνές	κόπωση, οίδημα περιφερικό

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας στον άνθρωπο με το PREVYMIS. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 1, 86 υγιή άτομα έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 720 mg/ημέρα έως 1.440 mg/ημέρα του PREVYMIS επί έως 14 ημέρες. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο με αυτό της κλινικής δόσης των 480 mg/ημέρα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το PREVYMIS. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες και να εφαρμόζεται κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

Δεν είναι γνωστό εάν η αιμοκάθαρση θα οδηγήσει σε ουσιαστική απομάκρυνση του PREVYMIS από την συστηματική κυκλοφορία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, άμεσα δρώντα αντιικά, κωδικός ATC: J05AX18

Μηχανισμός δράσης

Το Ietermonivir αναστέλει το σύμπλοκο της DNA-τερμινάσης του CMV, η οποία είναι απαραίτητη για τη διάσπαση και το πακετάρισμα του ιικού πρόγονου DNA. Το Ietermonivir επηρεάζει τον σχηματισμό γονιδιωμάτων κατάλληλου μοναδιαίου μεγέθους και παρεμβαίνει στην ωρίμανση των ιοσωμάτων.

Αντική δραστηριότητα

Η διάμεση τιμή EC₅₀ του Ietermonivir έναντι μίας σειράς κλινικών CMV απομονωθέντων στελεχών μίας κυτταροκαλλιέργειας-μοντέλου μόλυνσης, ήταν 2,1 nM (εύρος= 0,7 nM έως 6,1 nM, n=74).

Ιική αντοχή

Σε κυτταροκαλλιέργεια

Τα γονίδια UL51, UL56, και UL89 του CMV κωδικοποιούν υπομονάδες της DNA-τερμινάσης του CMV. Μεταλλαγμένα στελέχη του CMV με μειωμένη ευαισθησία στο Ietermonivir έχουν επιβεβαιωθεί σε κυτταροκαλλιέργεια. Οι τιμές EC₅₀ για τα ανασυνδυασμένα μεταλλαγμένα στελέχη CMV που εκφράζουν τις υποκαταστάσεις χαρτογραφούνται στο pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) και pUL89 (N320H, D344E) και ήταν 1,6 έως <10 φορές υψηλότερες από εκείνες του φυσικού τύπου ιού αναφοράς. Αυτές οι τιμές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές. Οι τιμές EC₅₀ για τα ανασυνδυασμένα μεταλλαγμένα στελέχη CMV που εκφράζουν τις pUL56 υποκαταστάσεις N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S και R369T ήταν 10 έως 9.300 φορές υψηλότερες από αυτές του φυσικού τύπου ιού αναφοράς. Μερικές από αυτές τις υποκαταστάσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη σε κλινικές μελέτες (δείτε παρακάτω).

Σε κλινικές μελέτες

Σε μία δοκιμή Φάσης 2β, η οποία αξιολόγησε δόσεις του letemnovir των 60, 120 ή 240 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο για έως 84 ημέρες σε 131 λήπτες HSCT, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της αλληλουχίας DNA μίας επιλεγμένης περιοχής του UL56 (αμινοξέα 231 έως 369) σε δείγματα που ελήφθησαν από 12 άτομα τα οποία έλαβαν letemnovir και εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη, και των οποίων τα δείγματα ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Ένα άτομο (το οποίο έλαβε 60 mg/ημέρα) είχε μία ανθεκτική στο letemnovir γονοτυπική παραλλαγή (GV) (V236M).

Σε μία δοκιμή Φάσης 3 (P001), ανάλυση της αλληλουχίας του DNA του συνόλου των κωδικών περιοχών του UL56 και του UL89 πραγματοποιήθηκε σε δείγματα που ελήφθησαν από 40 άτομα τα οποία έλαβαν letemnovir, του πληθυσμού FAS τα οποία και εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη και των οποίων τα δείγματα ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Δύο άτομα ανιχνεύθηκαν με GV ανθεκτική στο letemnovir, και τα δύο με υποκαταστάσεις χαρτογραφημένες στο pUL56. Ένα άτομο είχε την υποκατάσταση V236M και το άλλο άτομο είχε την υποκατάσταση E237G. Ένα επιπλέον άτομο, το οποίο είχε ανιχνεύσιμο CMV DNA στην ένταξη (και για αυτό το λόγο δεν ήταν στον πληθυσμό FAS), είχε τις pUL56 υποκαταστάσεις, C325W και R369T, που ανιχνεύθηκαν μετά τη διακοπή του letemnovir.

Διασταυρούμενη ανοχή

Η διασταυρούμενη ανοχή δεν είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Το letemnovir είναι πλήρως ενεργό ενάντια σε ιικούς πληθυσμούς με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στους αναστολείς της DNA-πολυμεράσης του CMV (γκανσικλοβίρη, σιντοφοβίρη και φוסκαρνέτη). Ένα σύνολο ανασυνδυασμένων στελεχών CMV με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στο letemnovir ήταν πλήρως ευαίσθητα στην σιντοφοβίρη, τη φוסκαρνέτη και την γκανσικλοβίρη με την εξαίρεση ενός ανασυνδυασμένου στελέχους με την pUL56 E237G υποκατάσταση η οποία επιφέρει μια μείωση 2,1 φορές ως προς την ευαισθησία στην γκανσικλοβίρη συγκριτικά με τον φυσικό τύπο.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του letemnovir στο διάστημα QTc σε ενδοφλέβια χορηγούμενες δόσεις έως 960 mg, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, εφάπαξ δόσης, ενεργά ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg από στόματος), 4 περιόδων, διασταυρούμενη διεξοδική QT δοκιμή σε 38 υγιή άτομα. Το letemnovir δεν παρατείνει το QTc σε οποιοδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό, έπειτα από την IV δόση των 960 mg με συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 2 φορές υψηλότερες από ότι με την IV δόση των 480 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες CMV-οροθετικοί λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Με σκοπό να αξιολογηθεί η προφύλαξη με letemnovir ως μία προληπτική στρατηγική για τη λοίμωξη ή τη νόσο CMV, η αποτελεσματικότητα του letemnovir αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο Φάσης 3 δοκιμή (P 001) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] ενός αλλογενούς HSCT. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε letemnovir σε μία δόση 480 mg μία φορά ημερησίως, προσαρμοσμένη στα 240 mg όταν συγχρηγοῦνταν με κυκλοσπορίνη ή εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το ερευνητικό κέντρο και τον κίνδυνο (υψηλός έναντι χαμηλού) για την επανενεργοποίηση του CMV κατά τη στιγμή της εισόδου στη μελέτη. Το letemnovir χορηγήθηκε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά τη μεταμόσχευση) και συνεχίστηκε μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση. Το letemnovir χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση του letemnovir ήταν ίδια ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχόμενη παρακολούθηση μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά τη μεταμόσχευση.

Τα άτομα παρακολούθηθηκαν για το CMV DNA εβδομαδιαία μέχρι την εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση και έπειτα 2 φορές την εβδομάδα μέχρι την εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση, με

έναρξη καθιερωμένης CMV προληπτικής θεραπείας εάν η CMV DNA αιμία θεωρούνταν κλινικά σημαντική. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά τη μεταμόσχευση.

Μεταξύ των 565 ατόμων που έλαβαν αγωγή, τα 373 άτομα έλαβαν Ietermonir (συμπεριλαμβανομένων 99 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση IV) και 192 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 48 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση IV). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης του Ietermonir ήταν 9 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Στο τριάντα επτά τοις εκατό (37 %) των ατόμων υπήρξε εγκατάσταση του μοσχεύματος κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 18 έως 78 έτη), 56 (15,0 %) άτομα ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, 58 % ήταν άνδρες, 82 % ήταν Λευκοί, 10 % ήταν Ασιάτες, 2 % ήταν Μαύροι ή Αφρικανικής καταγωγής και 7 % ήταν Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής. Κατά την έναρξη, το 50 % των ατόμων έλαβαν ένα μυελοαφανιστικό σχήμα, το 52 % λάμβανε κυκλοσπορίνη και το 42 % λάμβανε τακρόλιμους. Οι πιο κοινοί πρωταρχικοί λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η οξεία μυελοειδής λευχαιμία (38 %), το μυελοβλαστικό σύνδρομο (15 %) και το λέμφωμα (13 %). Δώδεκα τοις εκατό (12 %) των ατόμων ήταν θετικοί για το DNA του CMV κατά την έναρξη.

Κατά την έναρξη, το 31 % των ατόμων βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο για επανενεργοποίηση όπως ορίζεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: Δότης συνδεδεμένος (συγγενής) με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τρεις HLA-γενετικούς επιτόπους: HLA-A, -B ή -DR, απλοταυτόσημος δότης, μη συγγενής δότης με μία τουλάχιστον αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τέσσερις HLA γενετικούς επιτόπους: HLA-A, -B, -C και -DRB1, χρήση ομφαλοπλακουντιακού αίματος ως πηγή βλαστοκυττάρων, χρήση *ex vivo* μοσχευμάτων από τα οποία έχουν αφαιρεθεί τα T-κύτταρα, Αντίδραση Μοσχεύματος έναντι του Ξενιστή (GVHD) Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου που απαιτεί συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της κλινικά σημαντικής CMV λοίμωξης στην P001 ορίστηκε από την επίπτωση της CMV DNA αιμίας η οποία επιβάλλει αντι-CMV προληπτική θεραπεία (PET) ή την εμφάνιση CMV νόσου τελικού οργάνου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση Μη-Ολοκλήρωση=Αποτυχία, σύμφωνα με την οποία τα άτομα που αποχώρησαν από τη μελέτη πριν την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση ή είχαν έλλειψη έκβασης την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση, προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

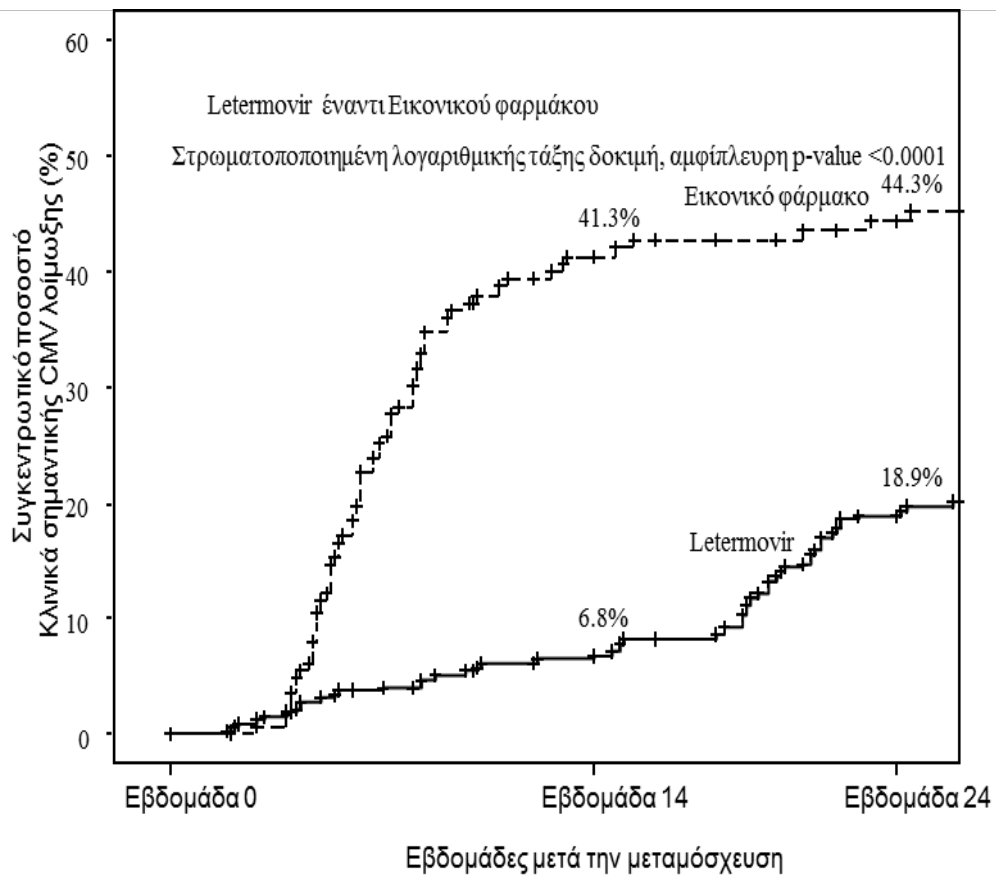
Το Ietermonir επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η εκτιμώμενη διαφορά αγωγής του -23,5 % ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value <0,0001).

Πίνακας 3: P001: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε HSCT λήπτες (NC=F Προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Letermovir (N=325) n (%)	Εικονικό φάρμακο (N=170) n (%)
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (Αναλογία ασθενών που απέτυχαν στην προφύλαξη μέχρι την Εβδομάδα 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Λόγοι για Αποτυχίες [†]		
Κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA αιμία που δικαιολογεί αντι-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Νόσος CMV τελικού οργάνου	5 (1,5)	3 (1,8)
Διακοπή-αποχώρηση από τη μελέτη	56 (17,2)	27 (15,9)
Έλλειψη έκβασης	9 (2,8)	5 (2,9)
Στρωματοποιημένη διαφορά αγωγής (Letermovir- Εικονικό φάρμακο) [§]		
Διαφορά (95 % CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-value	<0,0001	
<p>[†] Οι κατηγορίες της αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεραρχία των κατηγοριών με τη σειρά που αναφέρονται.</p> <p>[§] Τα 95 % CIs και η p-value για τις διαφορές στην αγωγή σε ποσοστιαία απόκριση, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη στρωματοποιημένη σταθμισμένη μέθοδο Mantel-Haenszel με τη διαφορά να σταθμίζεται μέσω του αρμονικού μέσου του μεγέθους του δείγματος ανά σκέλος για κάθε στρώμα (υψηλός ή χαμηλός κίνδυνος). Μία μονόπλευρη p-value $\leq 0,0249$ χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας.</p> <p>Σημείωση: FAS=Full analysis set (συνολο πλήρους ανάλυσης). Η FAS περιλαμβάνει τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης και αποκλείει άτομα με ανιχνεύσιμο CMV DNA κατά την έναρξη. Προσέγγιση για τον χειρισμό ελλειπών τιμών: Μη-Ολοκλήρωση=Αποτυχία (NC=F) προσέγγιση. Με την NC=F προσέγγιση, η αποτυχία ορίστηκε ως όλα τα άτομα με κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη ή που πρόωρα αποχώρησαν από τη μελέτη ή η έλλειψη έκβασης στο παράθυρο επίσκεψης έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση.</p> <p>N =αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας.</p> <p>n (%) = Αριθμός (επί τοις εκατό) των ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.</p> <p>Σημείωση: Το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμο ιικό CMV DNA την Ημέρα 1 που ανέπτυξε κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη στην ομάδα του letermovir ήταν 64,6 % (31/48) σε σύγκριση με 90,9 % (20/22) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση. Η εκτιμώμενη διαφορά (95 % CI για την διαφορά) ήταν -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %, με μια ονομαστική μονόπλευρη p-value <0,0048.</p>		

Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με CMV DNA αιμία μετά την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση μεταξύ των ατόμων που έλαβαν αγωγή με letermovir, περιελάμβαναν υψηλό κίνδυνο για επανενεργοποίηση CMV κατά την έναρξη, έχοντας GVHD, και χρήση κορτικοστεροειδών και CMV αρνητικό ορότυπο δότη.

Γράφημα 1: P001: Διάγραμμα χρόνου Kaplan-Meier για την έναρξη της αντι-CMV PET ή την έναρξη της CMV νόσου τελικού οργάνου έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση σε HSCT λήπτες (FAS πληθυσμός)

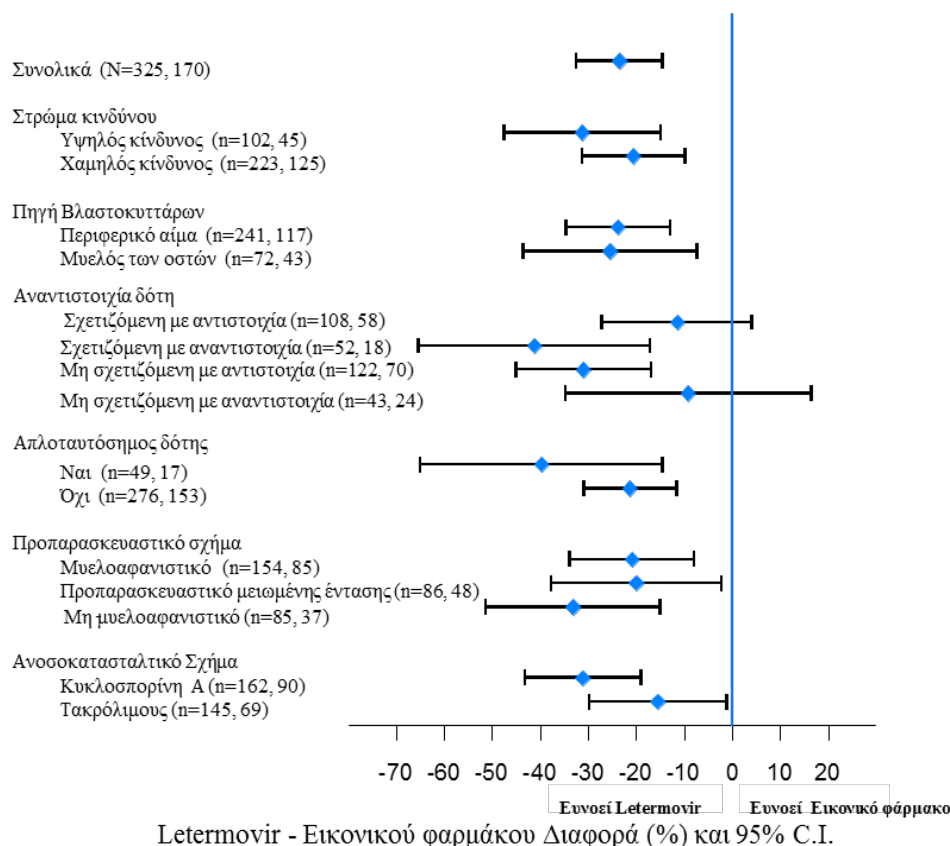


Αριθμός ατόμων σε Κίνδυνο			
— Letermovir	325	270	212
- - - Εικονικό φάρμακο	170	85	70

Δεν υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση ή στον χρόνο μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος μεταξύ των ομάδων του PREVYMIS και του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα σταθερά ευνοούσε το letermovir σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων χαμηλού και υψηλού κινδύνου για τη CMV επανενεργοποίηση, προπαρασκευαστικών σχημάτων και συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών σχημάτων (βλ. Γράφημα 2).

Γράφημα 2: P001: Διάγραμμα «δάσος» του ποσοστού των ατόμων που ξεκίνησαν αντι-CMV PET ή με CMV νόσο τελικού οργάνου έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση μέσω επιλεγμένων υποομάδων (NC=F προσέγγιση, FAS πληθυσμός)



NC=F. Μη Ολοκλήρωση=Αποτυχία. Με την προσέγγιση NC=F, τα άτομα που αποχώρησαν από τη μελέτη πριν την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση ή δεν είχαν έκβαση στην Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το PREVYMIS σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην προφύλαξη από την CMV λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του letermovir έχει χαρακτηριστεί έπειτα από στόματος και IV χορήγηση σε υγιή άτομα και HSCT λήπτες. Η έκθεση στο letermovir αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δοσοεξαρτώμενο, τόσο με από στόματος όσο και με IV χορήγηση. Ο μηχανισμός είναι πιθανά ο κορεσμός/αντοαναστολή των OATP1B1/3.

Σε υγιή άτομα, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της AUC και της C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 71.500 ng•hr/ml και 13.000 ng/ml, αντίστοιχα, με 480 mg από στόματος letermovir μία φορά ημερησίως.

Το letermovir έφτασε τη σταθεροποιημένη κατάσταση σε 9 με 10 ημέρες με μία αναλογία συσσώρευσης ίση με 1,2 για την AUC και 1,0 για τη C_{max} .

Σε HSCT λήπτες, η AUC του letermovir εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού από δεδομένα Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 4). Οι διαφορές στην έκθεση μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων δεν είναι κλινικά σημαντικές. Η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή σε όλο το εύρος των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν στην P001.

Πίνακας 4: Τιμές AUC του letermovir (ng•hr/ml) σε HSCT Λήπτες

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεση (90 % Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg IV, χωρίς κυκλοσπορίνη	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg IV, με κυκλοσπορίνη	70.300 (46.200, 106.000)

*Post-hoc προβλέψεις πληθυσμού από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, χρησιμοποιώντας δεδομένα Φάσης 3

Απορρόφηση

Το letermovir απορροφήθηκε ταχέως με έναν διάμεσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) από 1,5 έως 3,0 ώρες και μειώθηκε με διφασικό τρόπο. Σε HSCT λήπτες, η βιοδιαθεσιμότητα του letermovir εκτιμήθηκε να είναι περίπου 35 % με 480 mg μία φορά ημερησίως από στόματος letermovir χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας εκτιμήθηκε να είναι περίπου 37 %.

Επίδραση της κυκλοσπορίνης

Σε HSCT λήπτες, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του letermovir λόγω της αναστολής του OATP1B. Η βιοδιαθεσιμότητα του letermovir εκτιμήθηκε να είναι περίπου 85 % με 240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος letermovir συγχορηγούμενο με κυκλοσπορίνη σε ασθενείς.

Εάν το letermovir συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η συνιστώμενη δόση του letermovir είναι 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, η από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 480 mg letermovir μαζί με ένα κανονικό γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και σε θερμίδες, δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική έκθεση (AUC) και οδήγησε σε αύξηση περίπου 30 % των ανώτατων επιπέδων (C_{max}) του letermovir. Το letermovir μπορεί να χορηγηθεί από στόματος με ή χωρίς τροφή όπως έγινε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, ο μέσος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμήθηκε να είναι 45,5 l έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση σε HSCT λήπτες.

Το letermovir δεσμεύεται εκτεταμένα (98,2 %) από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ανεξάρτητα από το εύρος συγκέντρωσης (3 έως 100 mg/l) που αξιολογήθηκε, *in vitro*. Κάποιος κορεσμός παρατηρήθηκε στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Ο λόγος κατανομής του letermovir στο αίμα ως προς το πλάσμα είναι 0,56 και ανεξάρτητος από το εύρος συγκεντρώσεων (0,1 έως 10 mg/l), αξιολογούμενος *in vitro*.

Σε προκλινικές μελέτες κατανομής, το letermovir κατανέμεται στα όργανα και στους ιστούς με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα, στον χοληδόχο πόρο και στο ήπαρ και τις χαμηλές συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

Η πλειονότητα των σχετιζόμενων με το letemnovir συστατικών στο πλάσμα είναι η αμετάβλητη μητρική ένωση (96,6 %). Δεν ανιχνεύονται μείζονες μεταβολίτες στο πλάσμα. Το letemnovir αποβάλλεται μερικώς μέσω γλυκουρονίδωσης που επάγεται από το UGT1A1/1A3.

Αποβολή

Η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωή για το letemnovir είναι περίπου 12 ώρες με 480 mg IV letemnovir σε υγιή άτομα. Οι κύριες οδοί αποβολής του letemnovir είναι η χολική απέκκριση καθώς και η άμεση γλυκουρονίδωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τους ηπατικούς μεταφορείς OATP1B1 και 3 ακολουθούμενη από UGT1A1/3 καταλυμένη γλυκουρονίδωση.

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η εμφανής κάθαρση (CL) του letemnovir στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 4,84 l/hr έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση 480 mg σε HSCT λήπτες. Η ενδοατομική μεταβλητότητα για τη CL εκτιμάται ότι είναι 24,6 %.

Απέκκριση

Έπειτα από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου letemnovir, 93,3 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η πλειονότητα του letemnovir απεκκρίθηκε χολικά ως αμετάβλητη μητρική ένωση με μία μικρή ποσότητα (6 % της δόσης) ως ένας ακυλο-γλυκουρονιδικός μεταβολίτης στα κόπρανα. Το ακυλο-γλυκουρονίδιο είναι ασταθές στα κόπρανα. Η απέκκριση του letemnovir από τα ούρα ήταν αμελητέα (<2 % της δόσης).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC του μη προσδεδεμένου letemnovir ήταν περίπου 81 % και 4 φορές υψηλότερη σε άτομα με μέτρια (Child-Pugh Βαθμός Β [CP-B], βαθμολογία 7-9) και σοβαρή (Child-Pugh Βαθμός C [CP-C], βαθμολογία 10-15) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στο letemnovir σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Έντονες αυξήσεις στην έκθεση στο μη προσδεδεμένο letemnovir αναμένονται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC του μη προσδεδεμένου letemnovir ήταν περίπου 115 % και 81 % υψηλότερη σε άτομα με μέτρια (eGFR από 31,0 έως 56,8 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή (eGFR από 11,9 έως 28,1 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στο letemnovir λόγω μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Άτομα με ESRD δεν έχουν μελετηθεί.

Σωματικό βάρος

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC του letemnovir εκτιμάται να είναι 18,7 % χαμηλότερη σε άτομα με βάρος 80-100 κιλά σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 67 κιλά. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σημαντική.

Φυλή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC του letemnovir εκτιμάται να είναι 33,2 % υψηλότερη σε Ασιάτες σε σύγκριση με Λευκούς. Αυτή η μεταβολή δεν είναι κλινικά σημαντική.

Φύλο

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, δεν υπάρχει διαφορά στη φαρμακοκινητική του letemnovir στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, δεν υπάρχει επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του Ietermovir. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Μη αναστρέψιμη τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε μόνο σε αρουραίους, σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) \geq 3-πλάσιες των εκθέσεων σε ανθρώπους στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (RHD). Αυτή η τοξικότητα χαρακτηρίστηκε από εκφύλιση του σπερματοφόρου σωλήνα, και ολιγοσπερμία και υπολείμματα κυττάρων στις επιδιδυμίδες, με μειωμένο βάρος των όρχεων και των επιδιδυμίδων. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα των όρχεων σε αρουραίους σε εκθέσεις (AUC) παρόμοιες με τις εκθέσεις σε ανθρώπους στην RHD. Τοξικότητα των όρχεων δεν παρατηρήθηκε σε ποντίκια και σε μαϊμούδες στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν σε εκθέσεις έως 4-πλάσιες και 2-πλάσιες, αντίστοιχα, των εκθέσεων σε ανθρώπους στην RHD. Η σημασία ως προς τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Είναι γνωστό ότι η υδροξυπροπυλοβηταδέξη μπορεί να προκαλέσει νεφρικά κενотоπία σε αρουραίους όταν χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις μεγαλύτερες των 50 mg/kg/ημέρα. Η δημιουργία κενотоπίων παρατηρήθηκε στους νεφρούς αρουραίων όταν χορηγήθηκε IV Ietermovir, χορηγούμενο μαζί με 1500 mg/kg/ημέρα του εκδόχου κυκλοδεξτρίνης, υδροπροπυλοβηταδέξη.

Καρκινογένεση

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με το Ietermovir.

Μεταλλαξιογένεση

Το Ietermovir δεν ήταν γονοτοξικό σε μία συστοιχία *in vitro* ή *in vivo* δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών μικροβιακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής εκτροπής σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού χοιριδίου (CHO), και σε *in vivo* μελέτες μικροπυρήνων του ποντικού.

Αναπαραγωγή

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης στον αρουραίο, δεν υπήρχαν επιδράσεις του Ietermovir στη γονιμότητα των θηλέων. Σε άρρενες αρουραίους, μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος και μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκαν σε συστηματικές εκθέσεις \geq 3-πλάσιου της AUC σε ανθρώπους στην RHD (βλ. Γενική τοξικότητα).

Σε μαϊμούδες στις οποίες χορηγήθηκε Ietermovir, δεν υπήρξε απόδειξη τοξικότητας στους όρχεις με βάση την ιστοπαθολογική αξιολόγηση, τη μέτρηση του μεγέθους των όρχεων, την ανάλυση των ορμονών του αίματος (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, ανασταλίνη Β και τεστοστερόνη) και την αξιολόγηση του σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων) σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 2-πλάσιες της AUC σε ανθρώπους στην RHD.

Ανάπτυξη

Σε αρουραίους, η μητρική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης μίας μείωσης στην αύξηση του σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 250 mg/kg/ημέρα (περίπου 11-πλάσια της AUC στην RHD). Στον απόγονο, παρατηρήθηκαν μειωμένο εμβρυικό σωματικό βάρος με καθυστερημένη οστεοποίηση, ελαφρά οίδηματικά έμβρυα και αυξημένη επίπτωση κοντύτερων ομφάλιων λώρων και τροποποιήσεων και δυσμορφιών στους σπονδύλους, τις πλευρές και την πύελο. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη μητέρα ή στην ανάπτυξη στη δόση των 50 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,5-πλάσια της AUC στην RHD). Σε κουνέλια, η μητρική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας και των αποβολών) παρατηρήθηκε στα 225 mg/kg/ημέρα (περίπου 2-πλάσια της AUC στην RHD). Στον απόγονο, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των δυσμορφιών και των τροποποιήσεων στους σπονδύλους και τις πλευρές.

Σε μία προ και μετα-γεννητική αναπτυξιακή μελέτη, το Ietermovir χορηγήθηκε από στόματος σε εγκύους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε αναπτυξιακή τοξικότητα έως την υψηλότερη έκθεση που εξετάστηκε (2-πλάσια της AUC στην RHD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Ποβιδόνη (E1201)
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (μόνο για τα δισκία των 480 mg) (E172)
Κηρός καρναούβης (E903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυαμιδίου/Αλουμινίου/PVC - Αλουμινίου κυψέλη. Κάθε κουτί περιέχει τέσσερις (4) κυψέλες 7 δισκίων για ένα σύνολο 28 δισκίων.

480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυαμιδίου/Αλουμινίου/PVC - Αλουμινίου κυψέλη. Κάθε κουτί περιέχει τέσσερις (4) κυψέλες 7 δισκίων για ένα σύνολο 28 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PREVYMIS 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 240 mg (12 ml ανά φιαλίδιο) letermovir.
Κάθε ml περιέχει 20 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 480 mg (24 ml ανά φιαλίδιο) letermovir.
Κάθε ml περιέχει 20 mg letermovir.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23 mg (1,0 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο των 240 mg, ισοδύναμο του 1,15 % της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg (2,0 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο των 480 mg, ισοδύναμο του 2,30 % της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Κάθε δόση των 240 mg (φιαλίδιο των 12 ml) αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 1.800 mg υδροπροπυλοβεταδέξης (κυκλοδεξτρίνης).

Κάθε δόση των 480 mg (φιαλίδιο των 24 ml) αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 3.600 mg υδροπροπυλοβεταδέξης (κυκλοδεξτρίνης).

Για επιπρόσθετες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.2.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)
Διαυγές, άχρωμο υγρό
pH μεταξύ 7 και 8

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από την επανενεργοποίηση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) και τη νόσο σε ενήλικες CMV οροθετικούς λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιϊκών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με το PREVYMIS θα πρέπει να ξεκινά από ένα γιατρό με εμπειρία στην διαχείριση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μία αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Δοσολογία

Το PREVYMIS είναι επίσης διαθέσιμο για από στόματος χορήγηση (240 mg και 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Τα PREVYMIS δισκία και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλάξιμα κατά την κρίση του γιατρού, και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η συνιστώμενη δοσολογία του PREVYMIS είναι 480 mg μία φορά ημερησίως.

Η αγωγή με το PREVYMIS θα πρέπει να ξεκινά μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Η αγωγή με το PREVYMIS μπορεί να ξεκινά την ημέρα της μεταμόσχευσης και όχι αργότερα των 28 ημερών μετά τη μεταμόσχευση. Η αγωγή με το PREVYMIS μπορεί να ξεκινά πριν ή μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος. Η προφύλαξη με το PREVYMIS θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Ietermonivir για περισσότερο από 100 ημέρες δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. Παρατεταμένη προφύλαξη με Ietermonivir πέραν των 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να είναι προς όφελος μερικών ασθενών σε υψηλό κίνδυνο όψιμης CMV επανενεργοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση της προφύλαξης με Ietermonivir για περισσότερο από 100 ημέρες απαιτεί μια προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Προσαρμογή δοσολογίας

Εάν το PREVYMIS συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία του PREVYMIS θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη εισαχθεί μετά την έναρξη του PREVYMIS, η επόμενη δόση του PREVYMIS θα πρέπει να μειώνεται σε 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί πριν την έναρξη του PREVYMIS, η επόμενη δόση του PREVYMIS μπορεί να αυξηθεί σε 480 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η δόση της κυκλοσπορίνης διακοπεί προσωρινά λόγω υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης του PREVYMIS.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν μία δόση παραλειφθεί, θα πρέπει να δοθεί στον ασθενή όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Εάν είναι η ώρα για την επόμενη, παραλείψτε τη δόση που χάθηκε και επιστρέψτε στο κανονικό πρόγραμμα. Μην διπλασιάζετε την επόμενη δόση ή δίνετε περισσότερο από τη συνταγογραφημένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS με βάση την ηλικία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS με βάση την ήπια (Child-Pugh Βαθμός Α) προς μέτρια (Child-Pugh Βαθμός Β) ηπατική δυσλειτουργία. Το PREVYMIS δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Βαθμός C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνδυασμένη ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το PREVYMIS δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συνδυασμένη με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του PREVYMIS για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που χρειάζονται ή όχι αιμοκάθαρση. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ESRD.

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει υδροξυπροπυλοβεταδέξη. Η αναμενόμενη κλινική έκθεση στην υδροξυπροπυλοβεταδέξη με το ενδοφλέβια χορηγούμενο letermovir αναμένεται να είναι περίπου 3.600 mg/ημέρα για μία δόση letermovir των 480 mg. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις νεφρικής βλάβης που να προκλήθηκαν από την υδροξυπροπυλοβεταδέξη σε μελέτες σε ανθρώπους του ενδοφλέβια χορηγούμενου letermovir για διάστημα θεραπείας μέχρι 47 ημέρες. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερη από 50 ml/min) που έλαβαν το PREVYMIS, συσσώρευση υδροξυπροπυλοβεταδέξης μπορεί να εμφανιστεί (βλ. παράγραφο 5.3). Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ασθενείς αυτούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PREVYMIS σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρειάζεται αραιώση (βλ. παράγραφο 6.6) πριν τη χορήγηση.

Το αραιωμένο διάλυμα PREVYMIS πρέπει να χορηγείται μέσω ενός στείρου polyethersulone (PES) εν-σειρά φίλτρου 0,2 micron ή 0,22 micron. Μην χορηγείτε το αραιωμένο διάλυμα μέσω ενός άλλου φίλτρου εκτός από το στείρο PES εν-σειρά φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron.

Το PREVYMIS θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια (IV) έγχυση μόνο. Το PREVYMIS δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση εφόδου ή ταχεία ένεση.

Μετά την αραιώση, το PREVYMIS θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης δια του περιφερικού ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα χρησιμοποιώντας ένα συνολικό χρόνο 60 λεπτών περίπου. Το συνολικό περιεχόμενο του IV ασκού θα πρέπει να χορηγείται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με πιμοζίδη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερσιβόδους όλυρας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5)

Όταν το letermovir συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη:

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran, της ατορβαστατίνης, της σιμβαστατίνης, της ροσουβαστατίνης ή της πιταβαστατίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση του CMV DNA

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του letermovir έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ένα αρνητικό αποτέλεσμα ελέγχου CMV DNA, πριν την έναρξη της προφύλαξης. Το CMV DNA παρακολούθηθηκε σε μία εβδομαδιαία βάση μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά την μεταμόσχευση, και ακολούθως ανά δύο εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 24. Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής CMV DNA αιμίας ή νόσου, η προφύλαξη με letermovir σταμάτησε και ξεκίνησε καθιερωμένη CMV προληπτική θεραπεία (PET) ή αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η προφύλαξη με letermovir ξεκίνησε και ο έλεγχος CMV DNA βρέθηκε ακολούθως θετικός στην ένταξη, η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχιστεί εάν τα κριτήρια PET δεν πληρούνταν (βλ. παράγραφο 5.1).

Κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ή μειωμένου θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Η ταυτόχρονη χρήση του PREVYMIS και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να προκαλέσουν γνωστές ή δυνητικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μερικές από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε:

- πιθανές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγαλύτερη έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή στο letermovir.
- σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Δείτε τον Πίνακα 1 για τα βήματα πρόληψης ή διαχείρισης αυτών των γνωστών ή δυνητικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων δοσολογίας (βλ. παράγραφους 4.3 και 4.5).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Το PREVYMIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα CYP3A με στενά θεραπευτικά εύρη (π.χ. αλφαιντανύλη, φαιντανύλη και κινιδίνη) καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των CYP3A υποστρωμάτων. Συνιστάται στενή παρακολούθηση ή/και προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων CYP3A υποστρωμάτων (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξημένη παρακολούθηση της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και του σιρόλιμους γενικά συνιστάται τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη και τη διακοπή του letermovir (βλ. παράγραφο 4.5) όπως και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir.

Το letermovir είναι ένας μέτριος επαγωγέας των ενζύμων και των μεταφορέων. Η επαγωγή μπορεί να αυξήσει τις μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μερικών μεταβολισμένων και μεταφερομένων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Η θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκου (TDM) επομένως συνιστάται για τη βορικοναζόλη.

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου της μειωμένης αποτελεσματικότητας του dabigatran.

Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται μέσω των OATP1B1/3 όπως είναι πολλές από τις στατίνες (βλ. παραγράφο 4.5 και Πίνακα 1).

Χορήγηση μέσω ενός στείρου PES εν-σειρά φίλτρου 0,2 ή 0,22 micron

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να περιέχει μερικά μικρά σχετιζόμενα με το προϊόν ημιδιάφανα ή λευκά σωματίδια. Η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος PREVYMIS απαιτεί πάντα την χρήση ενός στείρου PES εν-σειρά φίλτρου 0,2 ή 0,22 micron, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα σχετιζόμενα με το προϊόν σωματίδια είναι ορατά στο φιαλίδιο ή στο αραιωμένο διάλυμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Έκδοχα

Το PREVYMIS 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 23 mg (ή 1,0 mmol) νατρίου ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς σε διαίτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 46 mg (ή 2,0 mmol) νατρίου ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς σε διαίτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στην έκθεση μεταξύ διαφορετικών σχημάτων αγωγής του letemovir.

- Η εκτιμώμενη έκθεση του letemovir στο πλάσμα είναι διαφορετική ανάλογα με το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιείται (βλέπε πίνακα στην παράγραφο 5.2). Επομένως, οι κλινικές επιπτώσεις των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων για το letemovir εξαρτώνται από ποιο σχήμα letemovir χρησιμοποιήθηκε και εάν ή όχι το letemovir συνδυάστηκε με την κυκλοσπορίνη.

- Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και letemovir μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονες ή επιπρόσθετες επιδράσεις στην συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με το letemovir μόνο (βλ. Πίνακα 1).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο letemovir

Οι οδοί απομάκρυνσης του letemovir *in vivo* είναι η χολική απέκκριση και η γλυκουρονιδίωση. Η σχετική σημασία αυτών των οδών είναι άγνωστη. Και οι δύο οδοί απομάκρυνσης εμπλέκουν την ενεργή πρόσληψη μέσα στο ηπατοκύτταρο μέσω των ηπατικών μεταφορέων πρόσληψης OATP1B1/3. Μετά την πρόσληψη, η γλυκουρονιδίωση του letemovir γίνεται με την μεσολάβση των UGT1A1 και 3. Το letemovir επίσης φαίνεται να υπόκειται σε Pgp και BCRP διαμεσολαβούμενη εκροή στο ήπαρ και στο έντερο (βλ. παράγραφο 5.2).

Επαγωγείς ενζύμων ή μεταφορέων που μεταβολίζουν φάρμακα

Η συγχρηγήση του PREVYMIS (με ή χωρίς κυκλοσπορίνη) με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς των μεταφορέων (π.χ., P-gp) ή/και ένζυμα (π.χ., UGTs) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στο letemovir (βλ. Πίνακα 1).

-Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη, τη φαινυτοΐνη, την καρβαμαζεπίνη, το St. John's wort (*Hypericum perforatum*), τη ριφαμπουτίνη και τη φαινοβαρβιτάλη.
-Παραδείγματα μετρίων επαγωγέων περιλαμβάνουν τη θειοριδαζίνη, τη μοδαφινίλη, τη ριτοναβίρη, τη λοπιναβίρη, την εφαιβιρένζη και την ετραβιρίνη.

Η συγχρηγήση με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια αρχική αύξηση των συγκεντρώσεων του letemovir στο πλάσμα (λόγω της αναστολής των OATP1B1/3 ή/και της P-gp) η οποία δεν είναι κλινικά σχετική, ακολουθούμενη από κλινικά σημαντικές μειώσεις του letemovir στο πλάσμα (λόγω επαγωγής των P-gp/UGT) με συνεχιζόμενη συγχρηγήση ριφαμπικίνης (βλ. Πίνακα 1).

Επιπρόσθετες επιδράσεις άλλων προϊόντων στο letemovir που είναι σχετικές όταν συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη

Αναστολείς των OATP1B1 ή 3

Η συγχρηγήση του PREVYMIS με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων OATP1B1/3 μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του letemovir. Εάν το PREVYMIS συγχρηγηθεί με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα), η συνιστώμενη δόση του PREVYMIS είναι 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. Πίνακα 1 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Προσοχή συνιστάται εάν άλλοι OATP1B1/3 αναστολείς προστεθούν στο letemovir συνδυασμένο με την κυκλοσπορίνη.

-Παραδείγματα των OATP1B1 αναστολέων περιλαμβάνουν τη γεμφιπροζίλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ορισμένους αναστολείς πρωτεασών (αταζαναβίρη, σιμεπρεβίρη).

Αναστολείς της P-gp/BCRP

In vitro αποτελέσματα δείχνουν ότι το letermovir είναι ένα υπόστρωμα της P-gp/BCRP. Μεταβολές στις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα λόγω αναστολής της P-gp/BCRP από την ιτρακοναζόλη, δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Επίδραση του letermovir σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που κυρίως απομακρύνονται μέσω του μεταβολισμού ή επηρεάζονται από την ενεργό μεταφορά

Το letermovir είναι ένας γενικός επαγωγέας *in vivo* των ενζύμων και των μεταφορέων. Εκτός εάν ένα συγκεκριμένο ένζυμο ή μεταφορέας επίσης αναστέλλεται (βλ. παρακάτω), επαγωγή μπορεί να αναμένεται. Για αυτό, το letermovir μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο πλάσμα και πιθανά τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απομακρύνονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού και της ενεργού μεταφοράς.

Το μέγεθος της επαγωγικής επίδρασης εξαρτάται από την οδό χορήγησης του letermovir και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη. Η πλήρης επαγωγική επίδραση μπορεί να αναμένεται μετά από 10-14 ημέρες αγωγής με letermovir. Ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσει τη σταθεροποιημένη κατάσταση ενός συγκεκριμένου επηρεαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος επίσης επηρεάζει το χρόνο που χρειάζεται για να φτάσει σε πλήρη επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

In vitro, το letermovir είναι ένας αναστολέας των CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, και OAT3 σε *in vivo* σχετικές συγκεντρώσεις. *In vivo* μελέτες είναι διαθέσιμες και διευρευνούν την καθαρή επίδραση στα CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 και επιπρόσθετα στο CYP2C19. Η καθαρή επίδραση *in vivo* στα άλλα ένζυμα και μεταφορείς που αναφέρονται δεν είναι γνωστή.

Λεπτομερείς πληροφορίες παρουσιάζονται παρακάτω.

Δεν είναι γνωστό εάν το letermovir μπορεί να επηρεάσει την έκθεση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, της αμφοτερικίνης Β και της μικαφουγκίνης. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του letermovir και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει διερευνηθεί. Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος μειωμένης έκθεσης λόγω επαγωγής αλλά το μέγεθος αυτής της επίδρασης και συνεπώς η κλινική σημασία είναι προς το παρόν άγνωστη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A

Το letermovir είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Η συγχωρήγηση του PREVYMIS με από στόματος μιδαζολάμη (ενός CYP3A υποστρώματος) προκαλεί 2-3 φορές αυξημένες συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συγχωρήγηση του PREVYMIS μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων CYP3A υποστρωμάτων (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν συγκεκριμένα ανοσοκατασταλτικά (πχ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους), αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής και την αμιωδαρόνη (βλ. Πίνακα 1). Η πιμοζίδη και τα αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της ανασταλτικής επίδρασης του CYP3A, εξαρτάται από την οδό χορήγησης του letermovir και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.

Λόγω χρονοεξαρτώμενης αναστολής και ταυτόχρονης επαγωγής, η καθαρή ανασταλτική ενζυμική δράση μπορεί να μην επιτευχθεί μέχρι μετά από 10-14 ημέρες. Ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η σταθεροποιημένη κατάσταση ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος θα επηρεάσει επίσης τον χρόνο που θα χρειαστεί για να επιτευχθεί πλήρες αποτέλεσμα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Όταν η αγωγή διακοπεί, χρειάζονται 10-14_ ημέρες για να εξαφανιστεί η ανασταλτική επίδραση. Εάν γίνεται παρακολούθηση, αυτή συνιστάται τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη και τη λήξη του letermovir (βλ. παράγραφο 4.4) όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το OATP1B1/3

Το letermovir είναι ένας αναστολέας των OATP1B1/3 μεταφορέων. Η χορήγηση του PREVYMIS μπορεί να προκαλέσει μία κλινικά σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι OATP1B1/3 υποστρώματα.

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, την φεξοφεναδίνη, την ρεπαγλινίδη και τη γλυβουρίδη (βλ. Πίνακα 1). Συγκρίνοντας το σχήμα του letermovir χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη, η επίδραση είναι πιο έντονη μετά το ενδοφλέβιο παρά με το από στόματος letermovir.

Το μέγεθος της OATP1B1/3 αναστολής στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιθανά υψηλότερο όταν το PREVYMIS συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα του letermovir αλλάζει κατά τη διάρκεια της αγωγής με ένα OATP1B1/3 υπόστρωμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα CYP2C9 ή/και CYP2C19

Η συγχωρήγηση του PREVYMIS με την βορικοναζόλη (ένα CYP2C19 υπόστρωμα) οδήγησε σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι το letermovir είναι ένας επαγωγέας των CYP2C19. Το CYP2C9 πιθανά επίσης επάγεται. Το letermovir έχει τη δυνατότητα να μειώνει την έκθεση στα CYP2C9 ή/και CYP2C19 υποστρώματα δυνητικά οδηγώντας σε υποθεραπευτικά επίπεδα.

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη, τη βορικοναζόλη, τη διαζεπάμη, τη λανσοπραζόλη, την ομεπραζόλη, την εσομεπραζόλη, την παντοπραζόλη την τιλιδίδη, την τολμπουταμίδη (βλ. Πίνακα 1).

Η επίδραση αναμένεται να είναι λιγότερο έντονη για το από στόματος letermovir χωρίς κυκλοσπορίνη, παρά με το ενδοφλέβιο letermovir με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ή το από στόματος letermovir με κυκλοσπορίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα του letermovir αλλάζει κατά τη διάρκεια θεραπείας με ένα CYP2C9 ή CYP2C19 υπόστρωμα. Βλ. επίσης γενικές πληροφορίες για την επαγωγή παραπάνω σχετικά με τις χρονικές περιόδους της αλληλεπίδρασης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8

Το letermovir αναστέλλει το CYP2C8 *in vitro*, αλλά μπορεί επίσης να επάγει τα CYP2C8 με βάση το επαγωγικό του δυναμικό. Η καθαρή επίδραση *in vivo* είναι άγνωστη.

-Ένα παράδειγμα ενός τέτοιου φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο κυρίως απομακρύνεται μέσω των CYP2C8 είναι η ρεπαγλινίδη (βλ. Πίνακα 1). Ταυτόχρονη χρήση ρεπαγλινίδης και letermovir με ή χωρίς κυκλοσπορίνη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr στο έντερο

Το letermovir είναι ένας επαγωγέας της εντερικής P-gr. Η χορήγηση του PREVYMIS μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων προϊόντων τα οποία μεταφέρονται σημαντικά από την P-gr στο έντερο όπως το dabigatran και η σοφοσμπουβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6, το UGT1A1 ή μεταφέρονται από τη BCRP ή το OATP2B1

Το letermovir είναι ένας γενικός επαγωγέας *in vivo* αλλά επίσης έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6, το UGT1A1 τη BCRP και το OATP2B1 *in vitro*. Το καθαρό αποτέλεσμα *in vivo* είναι άγνωστο. Επομένως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορείς μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγούνται με το letermovir. Μπορεί να συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2B6 περιλαμβάνουν τη βουπροπίνη.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται από το UGT1A1 είναι η ραλτεγκραβίρη και η ντολουτεγκραβίρη.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταφέρονται από τη BCRP περιλαμβάνουν τη ροσουβαστατίνη και τη σουλφασαζίνη.

-Ένα παράδειγμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μεταφέρεται από το OATP2B1 είναι η σελιπρολόλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το νεφρικό μεταφορέα OAT3

In vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το Ietermovir είναι ένας αναστολέας του OAT3, επομένως το Ietermovir μπορεί να είναι ένας OAT3 αναστολέας *in vivo*. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από το OAT3 μπορεί να αυξηθούν.

-Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από το OAT3 περιλαμβάνουν τη σιπροφλοξασίνη, την τενοφοβίρη, την ιμιπενέμη και τη σιλαστατίνη.

Γενικές πληροφορίες

Εάν γίνουν προσαρμογές της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων λόγω της αγωγής με το PREVYMIS, οι δόσεις θα πρέπει να αναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με το PREVYMIS. Μια αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης ή του ανοσοκατασταλτικού.

Ο Πίνακας 1 παρέχει έναν κατάλογο των γνωστών ή των δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν με το PREVYMIS ή είναι προβλεπόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με το PREVYMIS (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις δόσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
Σημειώνεται ότι ο πίνακας δεν είναι πλήρης αλλά παρέχει παραδείγματα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων. Βλ. επίσης το γενικό κείμενο περί φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων παραπάνω.

Εκτός και αν ορίζεται διαφορετικά, μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν με το από του στόματος Ietermovir χωρίς κυκλοσπορίνη. Παρακαλώ σημειώστε ότι το δυναμικό αλληλεπίδρασης και οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με το εάν το Ietermovir χορηγείται από στόματος ή ενδοφλέβια και εάν η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα. Όταν αλλάζει η οδός χορήγησης, ή εάν αλλάζει το ανοσοκατασταλτικό, η σύσταση που αφορά τη συγχωρήγηση θα πρέπει να αναθεωρείται.

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με το PREVYMIS
Αντιβιοτικά		
ναφσιλλίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ναφσιλλίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχωρήγηση του PREVYMIS και της ναφσιλλίνης δεν συνιστάται.
Αντιμυκητιασικά		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
Φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg εφάπαξ δόση)	↔ φλουκοναζόλη AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Η αλληλεπίδραση στη σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ φλουκοναζόλη ↔ letermovir	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)/ letermovir (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↔ιτρακοναζόλη AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ποσακοναζόλη‡ (300 mg εφάπαξ δόση)/ letermovir (480 mg ημερησίως)	↔ ποσακοναζόλη AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
βορικοναζόλη‡ (200 mg δύο φορές ημερησίως)/ letermovir (480 mg ημερησίως)	↓ βορικοναζόλη AUC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 επαγωγή)	Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, TDM για τη βορικοναζόλη συνιστάται, τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του letermovir, όπως και επίσης μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης του letermovir ή του ανοσοκατασταλτικού.
Αντιμυκοβακτηριδικά		
ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ letermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται.
Ριφαμπικίνη		
(600 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/letermovir (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔letermovir AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (αναστολή OATP1B1/3 ή/και P-gp)	

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
(600 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/Ietermovir (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ Ietermovir AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (αναστολή OATP1B1/3 ή/και P-gp)	Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης μειώνουν της συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται.
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος/ Ietermovir (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↓ Ietermovir AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (Άθροισμα αναστολής OATP1B1/3 ή/και P-gp και επαγωγής P-gp/UGT)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος (24 ώρες μετά την ριφαμπικίνη)) [§] / Ietermovir (480 μία φορά ημερησίως από στόματος)	↓ Ietermovir AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (επαγωγή P-gp/UGT)	
Αντιυψωσικά		
θειοριδαζίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η θειοριδαζίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της θειοριδαζίνης δεν συνιστάται.
Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης		
βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η βοσεντάνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της βοσεντάνης δεν συνιστάται.
Αντιϊικά		
ακυκλοβίρη [‡] (400 mg εφάπαξ δόση)/ Ietermovir (480 mg ημερησίως)	↔ ακυκλοβίρη AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
βαλακυκλοβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ βαλακυκλοβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φυτικά προϊόντα		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermonvir (επαγωγή P-gp/UGT)	Το St. John's wort μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermonvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και του St. John's wort αντενδείκνυται.
HIV φαρμακευτικά προϊόντα		
εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermonvir (επαγωγή P-gp/UGT) ↑ ή ↓ εφαβιρένζης (αναστολή ή επαγωγή CYP2B6)	Η εφαβιρένζη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermonvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της εφαβιρένζης δεν συνιστάται.
ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, λοπιναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ietermonvir (επαγωγή P-gp/UGT)	Αυτά τα αντιικά μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του Ietermonvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS με αυτά τα αντιικά δεν συνιστάται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης		
ατορβαστατίνη [‡] (20 mg εφάπαξ δόση)/ Ieternovir (480 mg ημερησίως)	↑ ατορβαστατίνη AUC 3,29 (2,84, 3,82) C _{max} 2,17 (1,76, 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με στατίνες, όπως η μυοπάθεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg ημερησίως όταν συγχορηγείται με το PREVYMIS [#] . Παρ' όλο που δεν μελετήθηκε, όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από ότι με το PREVYMIS μόνο. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με την κυκλοσπορίνη, η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται..
σιμβαστατίνη πιταβαστατίνη ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ HMG-CoA αναγωγάσης (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Το Ieternovir μπορεί να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των στατινών. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται με το PREVYMIS μόνο. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η χρήση αυτών των στατινών αντενδείκνυται.
φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ HMG-CoA αναγωγάσης (OATP1B1/3 ή/και BCRP αναστολή)	Το Ieternovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με αυτές τις στατίνες, μία μείωση της δόσης της στατίνης μπορεί να είναι αναγκαία [#] . Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με στατίνες, όπως η μυοπάθεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η πραβαστατίνη δεν συνιστάται ενώ για τη φλουβαστατίνη, μια μείωση της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία [#] . Οι σχετιζόμενες με τις στατίνες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η μυοπάθεια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Ανοσοκατασταλτικά		
κυκλοσπορίνη (50 mg εφάπαξ δόση)/ Ieternovir (240 mg ημερησίως)	↑ κυκλοσπορίνη AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A αναστολή)	Εάν το PREVYMIS συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία του PREVYMIS θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
κυκλοσπορίνη (200 mg εφάπαξ δόση)/ letermovir (240 mg ημερησίως)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 αναστολή)	της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του PREVYMIS και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
μυκοφαινολάτη μοφετίλ (1 g εφάπαξ δόση)/ letermovir (480 mg ημερησίως)	↔μυκοφαινολικό οξύ AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
σιρόλιμους [‡] (2 mg εφάπαξ δόση)/letermovir (480 mg ημερησίως)	↑ σιρόλιμους AUC 3,40 (3,01, 3,85) C _{max} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A αναστολή) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ letermovir	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του PREVYMIS και η δόση του σιρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] . Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους συνιστάται στην έναρξη ή στη διακοπή της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης με το PREVYMIS. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης του σιρόλιμους για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους με την κυκλοσπορίνη. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης στις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μπορεί να είναι μεγαλύτερο από ότι με το PREVYMIS μόνο.
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ letermovir (480 mg ημερησίως)	↑ τακρόλιμους AUC 2,42 (2,04, 2,88) C _{max} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A αναστολή)	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης του PREVYMIS, και στη διακοπή του PREVYMIS και η δόση του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ letermovir (80 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Από στόματος αντισυλληπτικά		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) (0,03 mg)/λεβονοργεστρέλη (LNG)‡ (0,15 mg) εφάπαξ δόση/letermovir (480 mg ημερησίως)	↔ 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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλα από στόματος αντισυλληπτικά στεροειδή που δρουν συστηματικά	Κίνδυνος ↓ αντισυλληπτικών στεροειδών	Το letermovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων από στόματος αντισυλληπτικών στεροειδών επηρεάζοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους. Για τη διασφάλιση μιας επαρκούς αντισυλληπτικής δράσης με ένα από στόματος αντισυλληπτικό, προϊόντα που περιέχουν EE και LNG θα πρέπει να επιλέγονται.
Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα		
ρεπαγλινίδη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ ή ↓ ρεπαγλινίδης (CYP2C8 επαγωγή, CYP2C8 και OATP1B αναστολή)	Το letermovir μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης. (Η καθαρή επίδραση δεν είναι γνωστή). Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης αναμένεται να αυξηθούν λόγω της επιπρόσθετης αναστολής του OATP1B από την κυκλοσπορίνη. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται [#] .
γλυβουρίδη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ γλυβουρίδης (OATP1/3 αναστολή, CYP3A αναστολή, CYP2C9 επαγωγή)	Το letermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γλυβουρίδης. Η συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του letermovir, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του letermovir. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης της γλυβουρίδης για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις.
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. επίσης γενικό κείμενο)		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermonivir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermonivir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της καρβαμαζεπίνης ή της φαινοβαρβιτάλης δεν συνιστάται.
φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ Ietermonivir (επαγωγή P-gp/UGT) ↓ φαινυτοΐνης (CYP2C9/19 επαγωγή)	Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του Ietermonivir στο πλάσμα. Το Ietermonivir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φαινυτοΐνης. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της φαινυτοΐνης δεν συνιστάται.
Από στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ βαρφαρίνης (CYP2C9 επαγωγή)	Το Ietermonivir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βαρφαρίνης. Συχνή παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα πρέπει να γίνεται όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με την αγωγή του PREVYMIS [#] . Η παρακολούθηση συνιστάται μετά τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την διακοπή του Ietermonivir, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης του Ietermonivir ή του ανοσοκατασταλτικού.
dabigatran	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ dabigatran (εντερική P-gp επαγωγή)	Το Ietermonivir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran και μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του dabigatran. Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας του dabigatran. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το dabigatran αντενδείκνυται.
Κατασταλτικά		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
<p>μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ IV δόση)/ Ietermovir (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)</p> <p>μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/ Ietermovir (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)</p>	<p>↑ μιδαζολάμη IV: AUC 1,47 (1,37, 1,58) C_{max} 1,05 (0,94, 1,17)</p> <p>Από στόματος: AUC 2,25 (2,04, 2,48) C_{max} 1,72 (1,55, 1,92)</p> <p>(CYP3A αναστολή)</p>	<p>Στενή κλινική παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή ή/και παρατεταμένη καταστολή θα πρέπει να ασκείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του PREVYMIS με τη μιδαζολάμη. Προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης θα πρέπει να εξετάζεται#. Η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της μιδαζολάμης μπορεί να είναι μεγαλύτερη όταν χορηγείται από στόματος μιδαζολάμη με Ietermovir στην κλινική δόση παρά με τη δόση που μελετήθηκε.</p>
Αγωνιστές οπιοειδών		
<p>Παραδείγματα: αλφαιντανύλη, φαιντανύλη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών</p> <p>(CYP3A αναστολή)</p>	<p>Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνιστάται κατά τη συγχορήγηση. Προσαρμογή της δόσης για τα CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών μπορεί να είναι αναγκαία# (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Παρακολούθηση συνιστάται επίσης όταν αλλάζει η οδός χορήγησης. Όταν το PREVYMIS συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών μπορεί να είναι μεγαλύτερο. Στενή κλινική παρακολούθηση για την αναπνευστική καταστολή πρέπει πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του PREVYMIS σε συνδυασμό με την κυκλοσπορίνη και την αλφαιντανύλη ή τη φαιντανύλη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Αντι-αρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα		
<p>αμιωδαρόνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αμιωδαρόνης</p> <p>(κυρίως CYP3A αναστολή και CYP2C8 αναστολή ή επαγωγή)</p>	<p>Το Ietermovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμιωδαρόνης.</p> <p>Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την αμιωδαρόνη συνιστάται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της αμιωδαρόνης θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά όταν η αμιωδαρόνη συγχορηγείται με το PREVYMIS#.</p>

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
κινιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ κινιδίνης (CYP3A αναστολή)	Το letemovir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κινιδίνης. Στενή κλινική παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης του PREVYMIS με την κινιδίνη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης [#] .
Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα		
διγοξίνη [‡] (0,5 mg εφάπαξ δόση)/ letemovir (240 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ διγοξίνη AUC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gp επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων		
ομεπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ ομεπραζόλη (επαγωγή των CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ letemovir	Το letemovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.
παντοπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ παντοπραζόλη (πιθανά λόγω επαγωγής των CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ letemovir	Το letemovir μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.
Παράγοντες προώθησης εγρήγορσης		
μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ letemovir (επαγωγή P-gp/UGT)	Η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του letemovir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του PREVYMIS και της μοδαφινίλης δεν συνιστάται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† Μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με το PREVYMIS
<p>*Αυτός ο πίνακας δεν είναι πλήρης. † ↓ =μείωση, ↑ =αύξηση ↔ = κλινικά μη σημαντική αλλαγή ‡ Μονόδρομη μελέτη αλληλεπίδρασης η οποία αξιολογεί την επίδραση του Ietermovir στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. § Αυτά τα στοιχεία είναι το αποτέλεσμα της ριφαμπικίνης στο Ietermovir 24 ώρες μετά την τελική δόση ριφαμπικίνης. # Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.</p>		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Ietermovir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το PREVYMIS δεν συνιστάται κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ietermovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση του Ietermovir στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη.

Πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή της θεραπείας/αποχή από τη θεραπεία με το PREVYMIS λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από τον θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων. Μη αναστρέψιμη τοξικότητα των όρχεων και δυσλειτουργία γονιμότητας παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους, αλλά όχι σε αρσενικά ποντίκια ή αρσενικές μαϊμούδες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PREVYMIS μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και ίλιγγος έχουν αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά την διάρκεια της αγωγής με το PREVYMIS, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν την ικανότητα ενός ασθενούς να οδηγεί ή να χρησιμοποιεί μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREVYMIS βασίστηκε σε μία Φάσης 3 κλινική δοκιμή (P001) σε HSCT λήπτες που έλαβαν PREVYMIS ή εικονικό φάρμακο έως την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση και παρακολούθηθηκαν για ασφάλεια έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 1 % των ατόμων της ομάδας του PREVYMIS και σε συχνότητα μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο, ήταν: ναυτία (7,2 %), διάρροια (2,4 %) και έμετος (1,9 %).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του PREVYMIS ήταν ναυτία (1,6 %), έμετος (0,8 %) και κοιλιακό άλγος (0,5 %).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το PREVYMIS σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία/όργανο σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνια ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν με το PREVYMIS

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Όχι συχνές	όρεξη μειωμένη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
Όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Όχι συχνές	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Όχι συχνές	κρεατινίνη αίματος αυξημένη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Όχι συχνές	κόπωση, οίδημα περιφερικό

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας στον άνθρωπο με το PREVYMIS. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 1, 86 υγιή άτομα έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 720 mg/ημέρα έως 1.440 mg/ημέρα του PREVYMIS επί ώς 14 ημέρες. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο με αυτό της κλινικής δόσης των 480 mg/ημέρα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το PREVYMIS. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες και να εφαρμόζεται κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

Δεν είναι γνωστό εάν η αιμοκάθαρση θα οδηγήσει σε ουσιαστική απομάκρυνση του PREVYMIS από την συστηματική κυκλοφορία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, άμεσα δρώντα αντιϊκά, κωδικός ATC: J05AX18

Μηχανισμός δράσης

Το Ietermonivir αναστέλλει το σύμπλοκο της DNA-τερμινάσης του CMV, η οποία είναι απαραίτητη για τη διάσπαση και το πακετάρισμα του ιικού πρόγονου DNA. Το Ietermonivir επηρεάζει τον σχηματισμό γονιδιωμάτων κατάλληλου μοναδιαίου μεγέθους και παρεμβαίνει στην ωρίμανση των ιοσωμάτων.

Αντική δραστηριότητα

Η διάμεση τιμή EC_{50} του Ietermonivir έναντι μίας σειράς κλινικών CMV απομονωθέντων στελεχών μίας κυτταροκαλλιέργειας-μοντέλου μόλυνσης, ήταν 2,1 nM (εύρος= 0,7 nM έως 6,1 nM, n=74).

Ιική αντοχή

Σε κυτταροκαλλιέργεια

Τα γονίδια UL51, UL56, και UL89 του CMV κωδικοποιούν υπομονάδες της DNA-τερμινάσης του CMV. Μεταλλαγμένα στελέχη του CMV με μειωμένη ευαισθησία στο Ietermonivir έχουν επιβεβαιωθεί σε κυτταροκαλλιέργεια. Οι τιμές EC_{50} για τα ανασυνδυασμένα μεταλλαγμένα στελέχη CMV που εκφράζουν τις υποκαταστάσεις, χαρτογραφούνται στο pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), και pUL89 (N320H, D344E) και ήταν 1,6 έως <10 φορές υψηλότερες από εκείνες του φυσικού τύπου αναφοράς. Αυτές οι τιμές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές. Οι τιμές EC_{50} για τα ανασυνδυασμένα μεταλλαγμένα στελέχη CMV που εκφράζουν τις pUL56 υποκαταστάσεις N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S και R369T ήταν 10 έως 9.300 φορές υψηλότερες από αυτές του φυσικού τύπου ιού αναφοράς. Μερικές από αυτές τις υποκαταστάσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη σε κλινικές μελέτες (δείτε παρακάτω).

Σε κλινικές μελέτες

Σε μία δοκιμή Φάσης 2β, η οποία αξιολόγησε δόσεις του Ietermonivir των 60, 120 ή 240 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο για έως 84 ημέρες σε 131 λήπτες HSCT, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της αλληλουχίας DNA μίας επιλεγμένης περιοχής του UL56 (αμινοξέα 231 έως 369) σε δείγματα που ελήφθησαν από 12 άτομα τα οποία έλαβαν Ietermonivir, και εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη και των οποίων τα δείγματα ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Ένα άτομο (το οποίο έλαβε 60 mg/ημέρα) είχε μία ανθεκτική στο Ietermonivir γονοτυπική παραλλαγή (GV) (V236M).

Σε μία δοκιμή Φάσης 3 (P001), ανάλυση της αλληλουχίας του DNA του συνόλου των κωδικών περιοχών του UL56 και του UL89 πραγματοποιήθηκε σε δείγματα που ελήφθησαν από 40 άτομα τα οποία έλαβαν Ietermonivir, του πληθυσμού FAS τα οποία και εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη και

των οποίων τα δείγματα ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Δύο άτομα ανιχνεύθηκαν με GV ανθεκτική στο Ietermonir, και τα δύο με υποκαταστάσεις χαρτογραφημένες στο pUL56. Ένα άτομο είχε την υποκατάσταση V236M και το άλλο άτομο είχε την υποκατάσταση E237G. Ένα επιπλέον άτομο, το οποίο είχε ανιχνεύσιμο CMV DNA στην ένταξη (και για αυτό το λόγο δεν ήταν στον πληθυσμό FAS), είχε τις pUL56 υποκαταστάσεις, C325W and R369T, που ανιχνεύθηκαν μετά τη διακοπή του Ietermonir .

Διασταυρούμενη ανοχή

Η διασταυρούμενη ανοχή δεν είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Το Ietermonir είναι πλήρως ενεργό ενάντια σε ικούς πληθυσμούς με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στους αναστολείς της DNA-πολυμεράσης του CMV (γκανσικλοβίρη, σιντοφοβίρη, φοσκαρνέτη). Ένα σύνολο ανασυνδυασμένων στελεχών CMV με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στο Ietermonir ήταν πλήρως ευαίσθητα στην σιντοφοβίρη, τη φοσκαρνέτη και την γκανσικλοβίρη με την εξαίρεση ενός ανασυνδυασμένου στελέχους με την pUL56 E237G υποκατάσταση η οποία επιφέρει μια μείωση 2,1 φορές ως προς την ευαισθησία στην γκανσικλοβίρη συγκριτικά με τον φυσικό τύπο.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του Ietermonir στο διάστημα QTc σε ενδοφλέβια χορηγούμενες δόσεις έως 960 mg, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, εφάπαξ δόσης, ενεργά ελεγχόμενη (μοξιφλοξασίνη 400 mg από του στόματος), 4 περιόδων, διασταυρούμενη διεξοδική QT δοκιμή σε 38 υγιή άτομα. Το Ietermonir δεν παρατείνει το QTc σε οποιοδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό, έπειτα από την IV δόση των 960 mg με συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 2 φορές υψηλότερες από ότι με την IV δόση των 480 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες οροθετικοί CMV λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Με σκοπό να αξιολογηθεί η προφύλαξη με Ietermonir ως μία προληπτική στρατηγική για τη λοίμωξη ή τη νόσο CMV, η αποτελεσματικότητα του Ietermonir αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυπλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο Φάσης 3 δοκιμή (P001) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] ενός αλλογενούς HSCT. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε Ietermonir σε μία δόση 480 mg μία φορά ημερησίως, προσαρμοσμένη στα 240 mg όταν συγχωρηγούνταν με κυκλοσπορίνη ή εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το ερευνητικό κέντρο και τον κίνδυνο (υψηλός έναντι χαμηλού) για την επανενεργοποίηση του CMV κατά τη στιγμή της εισόδου στη μελέτη. Το Ietermonir χορηγήθηκε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά τη μεταμόσχευση) και συνεχίστηκε μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση. Το Ietermonir χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση του Ietermonir ήταν ίδια ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχόμενη παρακολούθηση μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά τη μεταμόσχευση.

Τα άτομα παρακολούθηθηκαν για το CMV DNA εβδομαδιαία μέχρι την εβδομάδα 14 μετά την μεταμόσχευση και έπειτα 2 φορές την εβδομάδα μέχρι την εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση, με έναρξη καθιερωμένης CMV προφυλακτικής θεραπείας εάν η CMV DNA αιμία θεωρούνταν κλινικά σημαντική. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά τη μεταμόσχευση.

Μεταξύ των 565 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, τα 373 άτομα έλαβαν Ietermonir (συμπεριλαμβανομένων 99 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση IV) και 192 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 48 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση IV). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης του Ietermonir ήταν 9 μέρες μετά την μεταμόσχευση. Στο τριάντα επτά τοις εκατό (37 %) των ατόμων υπήρξε εγκατάσταση του μοσχεύματος κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 18 έως 78 έτη), 56 (15,0 %) άτομα ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, 58 % ήταν άνδρες, 82 % ήταν Λευκοί, 10 % ήταν Ασιάτες, 2 % ήταν Μαύροι ή Αφρικανικής καταγωγής και 7 % ήταν Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής. Στην έναρξη το 50 % των ατόμων έλαβαν ένα

μυελοαφανιστικό σχήμα, το 52 % λάμβανε κυκλοσπορίνη και το 42 % λάμβανε τακρόλιμους. Οι πιο κοινοί πρωταρχικοί λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η οξεία μυελοειδής λευχαιμία (38 %), το μυελοβλαστικό σύνδρομο (15 %) και το λέμφωμα (13 %). Δώδεκα τοις εκατό (12 %) των ατόμων ήταν θετικοί για το DNA του CMV κατά την έναρξη.

Κατά την έναρξη, το 31 % των ατόμων βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο για επανενεργοποίηση όπως ορίζεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: Δότης συνδεδεμένος (συγγενής) με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε ένα από τους ακόλουθους τρεις HLA-γενετικούς επιτόπους: HLA-A, -B ή -DR, απλοταυτόσημος δότης, μη συγγενής δότης με μία τουλάχιστον αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τέσσερις HLA γενετικούς επιτόπους: HLA-A, -B, -C και -DRB1, χρήση ομφαλιοπλακουντιακού αίματος ως πηγή βλαστοκυττάρων, χρήση *ex-vivo* μοσχευμάτων από τα οποία έχουν αφαιρεθεί τα T-κύτταρα, Αντίδραση Μοσχεύματος έναντι του Ξενιστή (GVHD) Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου που απαιτεί συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της κλινικά σημαντικής CMV λοίμωξης στην P001 ορίστηκε από την επίπτωση της CMV DNAαιμίας η οποία επιβάλλει αντι-CMV προφυλακτική θεραπεία (PET) ή εμφάνιση CMV νόσου τελικού οργάνου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση Μη-Ολοκλήρωση=Αποτυχία, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που διέκοψαν την μελέτη πριν την Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση ή είχαν έλλειψη έκβασης στην Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση, προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

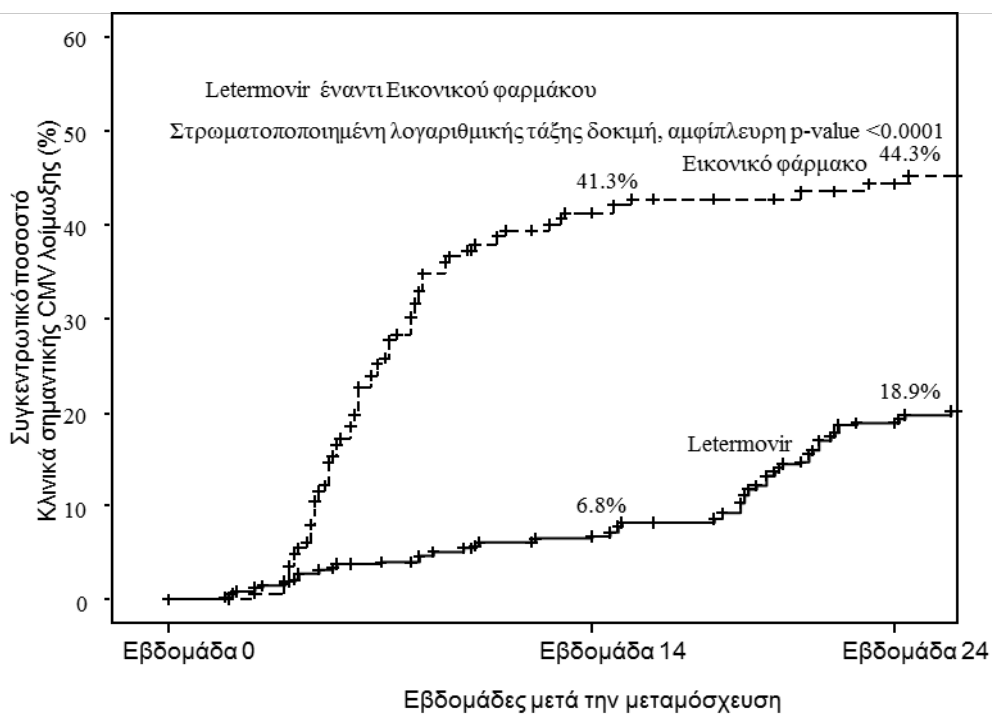
Το Ietermonivir έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας του - 23,5 % ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value <0,0001).

Πίνακας 3: P001: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε HSCT λήπτες (NC=F Προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Letermovir (N=325) n (%)	Εικονικό φάρμακο (N=170) n (%)
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (Αναλογία ασθενών που απέτυχαν στην προφύλαξη μέχρι την Εβδομάδα 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Λόγοι για Αποτυχίες [†]		
Κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA αιμία που δικαιολογεί αντι-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Νόσος CMV τελικού οργάνου	5 (1,5)	3 (1,8)
Διακοπή-αποχώρηση από τη μελέτη	56 (17,2)	27 (15,9)
Έλλειψη έκβασης	9 (2,8)	5 (2,9)
Στρωματοποιημένη διαφορά αγωγής (Letermovir- Εικονικό φάρμακο) [§]		
Διαφορά (95 % CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-value	<0,0001	
<p>[†] Οι κατηγορίες της αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεραρχία των κατηγοριών με τη σειρά που αναφέρονται.</p> <p>[§] Τα 95 % CIs και η p-value για τις διαφορές στην αγωγή σε ποσοστιαία απόκριση, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη στρωματοποιημένη σταθμισμένη μέθοδο Mantel-Haenszel με τη διαφορά να σταθμίζεται μέσω του αρμονικού μέσου του μεγέθους του δείγματος ανά σκέλος για κάθε στρώμα (υψηλός ή χαμηλός κίνδυνος). Μία μονόπλευρη p-value $\leq 0,0249$ χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας.</p> <p>Σημείωση: FAS=Full analysis set (συνολο πλήρους ανάλυσης). Η FAS περιλαμβάνει τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης και αποκλείει άτομα με ανιχνεύσιμο CMV DNA κατά την έναρξη. Προσέγγιση για τον χειρισμό ελλειπών τιμών: Μη-Ολοκλήρωση=Αποτυχία (NC=F) προσέγγιση. Με την NC=F προσέγγιση, η αποτυχία ορίστηκε ως όλα τα άτομα με κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη ή που πρόωρα αποχώρησαν από τη μελέτη ή η έλλειψη έκβασης στο παράθυρο επίσκεψης έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση.</p> <p>N =αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας.</p> <p>n (%) = Αριθμός (επί τοις εκατό) των ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.</p> <p>Σημείωση: Το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμο ιικό CMV DNA την Ημέρα 1 που ανέπτυξε κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη στην ομάδα του letermovir ήταν 64,6 % (31/48) σε σύγκριση με 90,9 % (20/22) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση. Η εκτιμώμενη διαφορά (95 % CI για την διαφορά) ήταν -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %, με μια ονομαστική μονόπλευρη p-value <0,0048.</p>		

Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με CMV DNA αιμία μετά την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία letermovir περιελάμβαναν υψηλό κίνδυνο για επανενεργοποίηση CMV κατά την έναρξη, έχοντας GVHD και χρήση κορτικοστεροειδών, και CMV αρνητικό ορότυπο δότη.

Γράφημα 1: P001: Διάγραμμα χρόνου Kaplan-Meier για την έναρξη της αντι-CMV PET ή την έναρξη της CMV νόσου τελικού οργάνου έως την Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση σε HSCT λήπτες (FAS πληθυσμός)

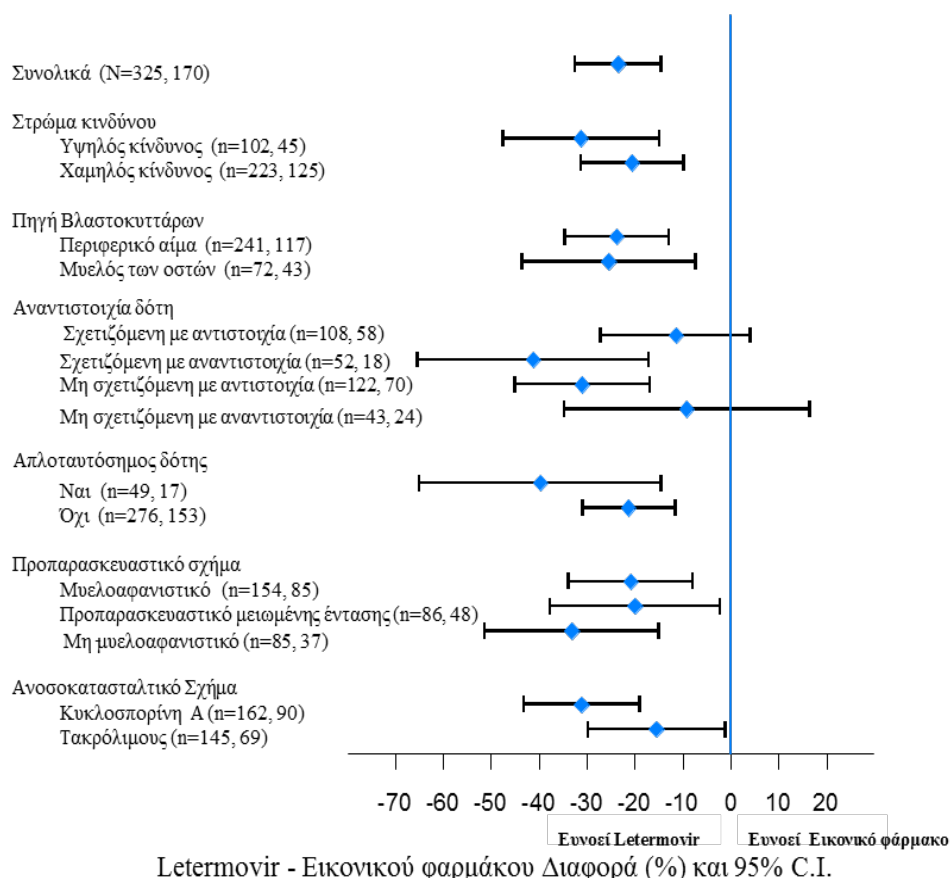


Αριθμός ατόμων σε Κίνδυνο		
— Letermovir	325	212
-- Εικονικό φάρμακο	170	70
	Εβδομάδα 14	Εβδομάδα 24

Δεν υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση ή στον χρόνο μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος μεταξύ των ομάδων του PREVYMIS και του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα σταθερά ευνοούσε το letermovir σε όλες τις υπο-ομάδες συμπεριλαμβανομένων χαμηλού και υψηλού κινδύνου για την CMV επανενεργοποίηση, προπαρασκευαστικών σχημάτων και συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών σχημάτων (Βλ. Γράφημα 2).

Γράφημα 2: P001: Διάγραμμα δάσος του ποσοστού των ατόμων που ξεκίνησαν αντι-CMV PET ή με CMV νόσο τελικού οργάνου έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση μέσω επιλεγμένων υπο-ομάδων (NC=F προσέγγιση, FAS πληθυσμός)



NC=F. Μη Ολοκλήρωση=Αποτυχία. Με την προσέγγιση NC=F, τα άτομα που αποχώρησαν από τη μελέτη πριν την Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση ή δεν είχαν έκβαση στην Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το PREVYMIS σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην προφύλαξη από τη CMV λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του letermovir έχει χαρακτηριστεί έπειτα από του στόματος και IV χορήγησης σε υγιή άτομα και HSCT λήπτες. Η έκθεση του letermovir αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δοσοεξαρτώμενο τόσο με από στόματος όσο και με IV χορήγηση. Ο μηχανισμός είναι πιθανά ο κορεσμός/αυτοαναστολή των OATP1B1/3.

Σε υγιή άτομα, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση και της C_{max} ήταν 71.500 ng•hr/ml και 13.000 ng/ml αντίστοιχα, με 480 mg από του στόματος letermovir μία φορά ημερησίως.

Το letermovir έφτασε την σταθεροποιημένη κατάσταση σε 9 με 10 ημέρες με μία αναλογία συσσώρευσης ίση με 1,2 για την AUC και 1,0 για την C_{max} .

Σε HSCT λήπτες, η AUC του letermovir εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού από δεδομένα Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 4). Οι διαφορές στην έκθεση μεταξύ των σχημάτων δεν είναι κλινικά σημαντικές, η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή σε όλο το εύρος των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν στην P001.

Πίνακας 4: Τιμές AUC του Letermovir (ng•hr/ml) σε HSCT Λήπτες

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεσος (90 % Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Απο του στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg IV, χωρίς κυκλοσπορίνη	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Από του στόματος, με κυκλοσπορίνη	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg IV, με κυκλοσπορίνη	70.300 (46.200, 106.000)

* Post-hoc προβλέψεις πληθυσμού απο τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, χρησιμοποιώντας δεδομένα Φάσης 3

Απορρόφηση

Το letermovir απορροφήθηκε ταχέως με ένα διάμεσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) από 1,5 έως 3,0 ώρες και μειώθηκε με διφασικό τρόπο. Σε HSCT λήπτες, η βιοδιαθεσιμότητα του letermovir εκτιμήθηκε να είναι περίπου 35 % με 480 mg μία φορά ημερησίως από στόματος letermovir χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας εκτιμήθηκε να είναι περίπου 37 %.

Επίδραση κυκλοσπορίνης

Σε HSCT λήπτες, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του letermovir λόγω της αναστολής των OATP1B. Η βιοδιαθεσιμότητα του letermovir εκτιμήθηκε να είναι περίπου 85 % με 240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος letermovir συγχορηγούμενο με κυκλοσπορίνη σε ασθενείς.

Εάν το letermovir συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η συνιστώμενη δόση του letermovir είναι 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση τροφής

Σε υγιή άτομα, η από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης letermovir των 480 mg μαζί με ένα κανονικό γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και σε θερμίδες, δεν είχε καμία επίδραση στην συνολική έκθεση (AUC) και οδήγησε σε αύξηση περίπου 30 % των ανώτατων επιπέδων (C_{max}) του letermovir. Το letermovir μπορεί να χορηγηθεί από στόματος με ή χωρίς τροφή όπως έγινε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, ο μέσος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμήθηκε να είναι 45,5 l έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση σε HSCT λήπτες.

Το letermovir δεσμεύεται εκτεταμένα (98,2 %) από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ανεξάρτητα από το εύρος συγκέντρωσης (3 έως 100 mg/l) που αξιολογήθηκε, *in vitro*. Κάποιος κορεσμός παρατηρήθηκε στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Ο λόγος κατανομής του letermovir στο αίμα ως προς το πλάσμα είναι 0,56 και ανεξάρτητος από το εύρος συγκεντρώσεων (0,1 έως 10 mg/l), αξιολογούμενος *in vitro*.

Σε προκλινικές μελέτες κατανομής, το letermovir κατανέμεται στα όργανα και στους ιστούς με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στο γαστρεντερικό σωλήνα, στον χοληδόχο πόρο και το ήπαρ και τις χαμηλές συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

Η πλειονότητα των σχετιζόμενων με το letermovir συστατικών στο πλάσμα είναι η αμετάβλητη μητρική ένωση (96,6 %). Δεν ανιχνεύονται μείζονες μεταβολίτες στο πλάσμα. Το letermovir αποβάλλεται μερικώς μέσω γλυκουρονίδωσης που επάγεται από το UGT1A1/1A3.

Αποβολή

Η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωή για το letermovir είναι περίπου 12 ώρες με 480 mg IV letermovir σε υγιή άτομα. Οι κύριες οδοί αποβολής του letermovir είναι η χολική απέκκριση καθώς και η άμεση γλυκουρονίδωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τους ηπατικούς μεταφορείς OATP1B1 και 3 ακολουθούμενη από UGT1A1/3 καταλυμένη γλυκουρονίδωση.

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η εμφανής κάθαρση (CL) του letermovir στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 4,84 l/hr έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση 480 mg σε HSCT λήπτες. Η ενδοατομική μεταβλητότητα για τη CL εκτιμάται ότι είναι 24,6 %.

Απέκκριση

Έπειτα από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου letermovir, 93,3 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η πλειονότητα του letermovir απεκκρίθηκε χολικά σαν αμετάβλητη μητρική ένωση με μια μικρή ποσότητα (6 % της δόσης) ως ένας ακυλο-γλυκουρινιδικός μεταβολίτης στα κόπρανα. Το ακυλο-γλυκουρονίδιο είναι ασταθές στα κόπρανα. Η απέκκριση από τα ούρα του letermovir ήταν αμελητέα (< 2 % της δόσης).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC του μη προσδεδεμένου letermovir ήταν περίπου 81 % και 4 φορές υψηλότερη σε άτομα με μέτρια (Child-Pugh Βαθμός Β [CP-B], βαθμολογία 7-9) και σοβαρή (Child-Pugh Βαθμός C [CP-C], βαθμολογία 10-15) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στο letermovir σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι κλινικά σημαντικές. Έντονες αυξήσεις στην έκθεση στο μη προσδεδεμένο letermovir αναμένονται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC του μη προσδεδεμένου letermovir ήταν περίπου 115 % και 81 % υψηλότερη σε άτομα με μέτρια (eGFR από 31,0 έως 56,8 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή (eGFR από 11,9 έως 28,1 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Οι μεταβολές στην έκθεση στο letermovir λόγω μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Άτομα με ESRD δεν έχουν μελετηθεί.

Σωματικό βάρος

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC του letermovir εκτιμάται να είναι 18,7 % χαμηλότερη σε άτομα με βάρος 80-100 κιλά σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 67 κιλά. Αυτή η μεταβολή δεν είναι κλινικά σημαντική.

Φυλή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC του letermovir εκτιμάται να είναι 33,2 % υψηλότερη σε Ασιάτες σε σύγκριση με Λευκούς. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σημαντική.

Φύλο

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, δεν υπάρχει διαφορά στην φαρμακοκινητική του letermovir στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, δεν υπάρχει επίδραση της ηλικίας στην φαρμακοκινητική του Ietermonivir. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Μη αναστρέψιμη τοξικότητα των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε αρουραίους, σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) ≥ 3 -πλάσιες των εκθέσεων σε ανθρώπους στην συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (RHD). Αυτή η τοξικότητα χαρακτηρίστηκε από μία εκφύλιση του σπερματοφόρου σωλήνα και ολιγοσπερμία και υπολείμματα κυττάρων στις επιδιδυμίδες, με μειωμένο βάρος των όρχεων και των επιδιδυμίδων. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα των όρχεων σε αρουραίους σε εκθέσεις (AUC) παρόμοιες με τις εκθέσεις σε ανθρώπους στην RHD. Τοξικότητα των όρχεων δεν παρατηρήθηκε σε ποντίκια και σε μαϊμούδες στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν σε εκθέσεις μέχρι 4-πλάσιες και 2-πλάσιες, αντίστοιχα, των εκθέσεων σε ανθρώπους στην RHD. Η σημασία ως προς τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Είναι γνωστό ότι η υδροπροπυλοβεταδέξη, μπορεί να προκαλέσει νεφρικά κετονόπια σε αρουραίους, όταν χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις μεγαλύτερες των 50 mg/kg/day. Η δημιουργία κενοτοπίων παρατηρήθηκε στους νεφρούς αρουραίων όταν χορηγήθηκε IV Ietermonivir, χορηγούμενο μαζί με 1500 mg/kg/ημέρα του εκδόχου της κυκλοδεξτρίνης, υδροπροπυλοβεταδέξη.

Καρκινογένεση

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με το Ietermonivir.

Μεταλλαξιογένεση

Το Ietermonivir δεν ήταν γονοτοξικό σε μία συστοιχία *in vitro* ή *in vivo* δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών μικροβιακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής εκτροπής σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού χοιριδίου (CHO), και σε *in vivo* μελέτες μικροπυρήνων του ποντικού.

Αναπαραγωγή

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης στον αρουραίο, δεν υπήρχαν επιδράσεις του Ietermonivir στην γονιμότητα των θηλέων. Σε άρρενες αρουραίους, μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος και μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκθέσεις ≥ 3 -πλάσιου της AUC στους ανθρώπους στην RHD (βλ. Γενική τοξικότητα). Σε μαϊμούδες στις οποίες χορηγήθηκε Ietermonivir, δεν υπήρξε απόδειξη τοξικότητας στους όρχεις με βάση την ιστοπαθολογική αξιολόγηση, την μέτρηση του μεγέθους των όρχεων, την ανάλυση των ορμονών του αίματος (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, ανασταλτίνη Β και τεστοστερόνη) και την αξιολόγηση του σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων) σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 2-πλάσιες της AUC στους ανθρώπους στην RHD.

Ανάπτυξη

Σε αρουραίους, η μητρική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης μίας μείωσης στην αύξηση του σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 250 mg/kg/ημέρα (περίπου 11-πλάσια της AUC στην RHD). Στον απόγονο, παρατηρήθηκαν μειωμένο εμβρυικό σωματικό βάρος με καθυστερημένη οστεοποίηση, ελαφρά οίδηματικά έμβρυα και αυξημένη επίπτωση κοντύτερων ομφάλιων λώρων και τροποποιήσεων και δυσμορφιών στους σπονδύλους, τις πλευρές και την πύελο. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην μητέρα ή στην ανάπτυξη στην δόση των 50 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,5-πλάσια της AUC στην RHD). Σε κουνέλια, η μητρική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας και των αποβολών) παρατηρήθηκε στα 225 mg/kg/ημέρα (περίπου 2-πλάσια της AUC στην RHD). Στον απόγονο, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των δυσμορφιών και των τροποποιήσεων στους σπονδύλους και τις πλευρές.

Σε μία προ και μεταγεννητική αναπτυξιακή μελέτη, το Ietermovir χορηγήθηκε από του στόματος σε εγκύους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε αναπτυξιακή τοξικότητα έως την υψηλότερη έκθεση που εξετάστηκε (2-πλάσια της AUC στην RHD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοβηταδέξη (κυκλοδεξτρίνη)
Νάτριο χλωριούχο
Νατρίου υδροξείδιο (E524)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Μη συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι φυσικά μη συμβατό με την υδροχλωρική αμωδαρόνη, αμφοτερικίνη Β (λιποσωμική), αζτρεονάμη, υδροχλωρική κεφεπίμη, σιπροφλοξασίνη,κυκλοσπορίνη, υδροχλωρική διλτιαζέμη, φιλγραστίμη, θειική γενταμυκίνη, λεβοφλοξασίνη, λινεζολίδη, λοραζεπάμη, μιδαζολάμη HCl, υδροχλωρική μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ονδανσετρόνη, παλονοσετρόνη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μη συμβατοί ενδοφλέβιοι ασκοί και υλικά σετ έγχυσης

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μη συμβατό με διαιθυλεξυλ φθαλικούς (DEHP) πλαστικοποιητές και σωλήνες σετ IV χορήγησης που περιέχουν πολυουρεθάνιο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους ενδοφλέβιους ασκούς και υλικά σετ έγχυσης εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:30 μήνες
Μετά το άνοιγμα: Να χρησιμοποιείται αμέσως

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 25 °C και για 48 ώρες στους 2 έως 8 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει υπό κανονικές συνθήκες να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός εάν έχει λάβει χώρα αραιώση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I (30 ml) διαυγές γυάλινο φιαλίδιο με ένα πώμα 20 mm φθοροκαλυμμένου χλωροβουτυλίου με αποσπώμενο καπάκι από αλουμίνιο, που περιέχει 12 ml (πράσινο πώμα) ή 24 ml (σκούρο γαλάζιο πώμα) διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια του PREVYMIS είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμασία

Οι οδηγίες προετοιμασίας και χορήγησης είναι ίδιες για κάθε δόση.

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται πριν την ενδοφλέβια χρήση.

Τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να ελέγχονται για αποχρωματισμό και σωματιδιακή ύλη πριν την αραιώση. Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα και μπορεί να περιέχει μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια που σχετίζονται με το προϊόν. Να μην χρησιμοποιείται το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει άλλη ύλη εκτός από μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια.

Να μην χρησιμοποιείται το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με IV ασκούς και υλικά σετ έγχυσης που περιέχουν πολυουρεθάνη ή διαιθυλεξυλ φθαλικό πλαστικοποιητή (DEHP). Υλικά που είναι ελεύθερα φθαλικού είναι επίσης και ελεύθερα DEHP.

Να μην ανακινείται το φιαλίδιο PREVYMIS.

Να προστίθεται ένα φιαλίδιο εφάπαξ δόσης (είτε 12 ml (δόση 240 mg) είτε 24 ml (δόση 480 mg) του PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε έναν προγεμισμένο IV ασκό των 250 ml, ο οποίος περιέχει είτε 0,9 % χλωριούχου νατρίου είτε 5 % δεξτρόζης, και να αναμειγνύεται το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Να μην ανακινείται.

Μόλις αραιωθεί, το διάλυμα του PREVYMIS είναι διαυγές, και κυμαίνεται απο άχρωμο μέχρι κίτρινο. Χρωματικές παραλλαγές εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν την χορήγηση. Να απορρίπτεται εάν το αραιωμένο διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει άλλη ύλη εκτός από μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια. Εάν ένα φιαλίδιο προστεθεί σε έναν IV ασκό διαλύτη 250 ml, οι διακυμάνσεις της τελικής συγκέντρωσης του letermovir θα είναι 0,9 mg/ml (για μία δόση 240 mg) και 1,8 mg/ml (για δόση 480 mg).

Χορήγηση

Βλ. παράγραφο 4.2.

Το αραιωμένο διάλυμα PREVYMIS πρέπει να χορηγείται μέσω ενός στείρου polyethersulfone (PES) εν-σειρά φίλτρου 0,2 micron ή 0,22 micron.

Συμβατά ενδοφλέβια διαλύματα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι συμβατό με διαλύματα 0,9 % χλωριούχου νατρίου και 5 % δεξτρόζης.

Το PREVYMIS δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνδυασμούς διαλυτών εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.

Κατάλογος συμβατών φαρμακευτικών προϊόντων όταν το PREVYMIS και τα φαρμακευτικά προϊόντα* παρασκευάζονται σε 0,9 % χλωριούχου νατρίου

- Άλας νατρίου αμπικιλλίνης
- Άλας νατρίου αμπικιλλίνης/Άλας νατρίου σουλμπακτάμης
- Αντιθυμική σφαιρίνη
- Κασποφουγκίνη
- Δαπτομυκίνη
- Φαιντανύλη κιτρική
- Φλουκοναζόλη
- Ανθρώπινη ινσουλίνη
- Μαγνήσιο θειικό
- Μεθοτρεξάτη
- Μικαφουγκίνη

*Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχορήγησης.

Κατάλογος συμβατών φαρμακευτικών προϊόντων όταν το PREVYMIS και τα φαρμακευτικά προϊόντα* παρασκευάζονται σε 5 % δεξτρόζης

- Αμφοτερικίνη Β (λιπιδικό σύμπλοκο)[†]
- Ανιδουλαφουγκίνη
- Άλας νατρίου κεφαζολίνης
- Κεφταρολίνη
- Άλας νατρίου κεφτριαξόνης
- Δοριπενέμη
- Φαμοτιδίνη
- Φυλλικό οξύ
- Άλας νατρίου γκανκυκλοβίρης
- Νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη
- Μορφίνη θειική
- Νορεπινεφρίνη τρυγική
- Άλας νατρίου παντοπραζόλης
- Κάλιο χλωριούχο
- Κάλιο φωσφορικό
- Τακρόλιμους
- Τελεβανκίνη
- Τιγκεκυκλίνη

*Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχορήγησης

[†] Η Αμφοτερικίνη Β (λιπιδικό σύμπλοκο) είναι συμβατή με το PREVYMIS. Εντούτοις, η Αμφοτερικίνη Β (λιποσωμική) είναι μη συμβατή (βλ. παράγραφο 6.2).

Συμβατοί ενδοφλέβιοι ασκοί και υλικά σερ έγχυσης

Το PREVYMIS είναι συμβατό με τους ακόλουθους ενδοφλέβιους ασκούς και υλικά σερ έγχυσης. Οποιοσδήποτε ενδοφλέβιος ασκός ή υλικά σερ έγχυσης που δεν αναφέρεται παρακάτω δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Υλικά ενδοφλέβιων ασκών

Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλεστέρα (EVA) και πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και πολυαιθυλένιο)

Υλικά σερ έγχυσης

PVC, πολυαιθυλένιο (PE), πολυβουταδιένιο (PBD), γόμμα σιλικόνης (SR), συμπολυμερές στυρενίου-βουταδιενίου (SBC), συμπολυμερές στυρενίου-βουταδιενίου-στυρενίου (SBS), πολυστυρένιο (PS)

Πλαστικοποιητές

Τριμελλιτικός τρισ(2-αιθυλεξυλ)εστέρας (TOTM), φθαλικός βουτυλοβενζυλεστέρας (BBP)

Καθετήρες

Ραδιοσημασμένο πολουρεθάνιο

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
ΒΕΛΓΙΟ

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Με σκοπό τη βελτιστοποίηση του επιπέδου διασφάλισης (SAL) της παρασκευαστικής διαδικασίας, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να εφαρμόσει τα μέτρα που ορίζονται στο Μετεγκριτικό Πρωτόκολλο Διαχείρισης Μεταβολής (PACMP) που συμφωνήθηκε με την CHMP σχετικά με την ανάπτυξη, την επικύρωση και την εισαγωγή της τελικής στείρωσης.	31 Μαΐου 2021 (PACMP Βήμα 2)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί για τα 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 240 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1245/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

Κουφέλη (blister) για τα 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 240 mg δισκία
letermovir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί για τα 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 480 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Απο στόματος χρήση.
Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1245/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

Κουφέλη (blister) για τα 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 480 mg δισκία
letermovir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί για τα 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 12 ml περιέχει 240 mg letermovir.
Κάθε ml περιέχει 20 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και κυκλοδεξτρίνη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά απο αραίωση, **πρέπει να εγχύεται μέσω ενός εν-σειρά φίλτρου.**
Εφάπαξ χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1245/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Επισημανση φιαλιδίου για το 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PREVYMIS 240 mg στείρο πυκνό διάλυμα
letermovir
I.V., πρέπει να εγχύεται μέσω ενός εν-σειρά φίλτρου.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

MSD

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί για το 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 24 ml περιέχει 480 mg letermovir.
Κάθε ml περιέχει 20 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και κυκλοδεξτρίνη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά απο αραίωση, **πρέπει να εγχύεται μέσω ενός εν-σειρά φίλτρου.**
Εφάπαξ χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1245/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Επισήμανση φιαλιδίου για το 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PREVYMIS 480 mg στείρο πυκνό διάλυμα
letermovir
I.V., πρέπει να εγχύεται μέσω ενός εν-σειρά φίλτρου.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

MSD

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ietermovir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREVYMIS και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREVYMIS
3. Πώς να πάρετε το PREVYMIS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREVYMIS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREVYMIS και ποια είναι η χρήση του

Το PREVYMIS είναι ένα αντιϊικό συνταγογραφούμενο φάρμακο που περιέχει την δραστική ουσία Ietermovir.

Το PREVYMIS είναι ένα φάρμακο για ενήλικες που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αυτό το φάρμακο βοηθά στο να σταματήσετε να αρρωσταίνετε από τον CMV («κυτταρομεγαλοϊός»).

Ο CMV είναι ένας ιός που πολλοί άνθρωποι έχουν χωρίς να το γνωρίζουν. Φυσιολογικά, ο CMV απλά παραμένει στο σώμα τους και δεν τους βλάπτει. Εντούτοις, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αδύναμο μετά από την λήψη μοσχεύματος μυελού των οστών, μπορεί να είστε σε υψηλό κίνδυνο να αρρωστήσετε από τον CMV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREVYMIS

Μην πάρετε το PREVYMIS :

- σε περίπτωση αλλεργίας στο Ietermovir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα:
 - πιμοζίδη – χρησιμοποιείται για το σύνδρομο Tourette
 - αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (όπως η εργοταμίνη και η διυδροεργοταμίνη) – χρησιμοποιούνται για πονοκεφάλους ημικρανίας.

- εάν παίρνετε το ακόλουθο φυτικό προϊόν:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Μην παίρνετε το PREVYMIS εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν πάρετε το PREVYMIS.

Εάν παίρνετε το PREVYMIS με κυκλοσπορίνη, μην πάρετε τα ακόλουθα φάρμακα:

- dabigatran – χρησιμοποιείται για τους θρόμβους αίματος
- ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη- για υψηλή χοληστερόλη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν επίσης λαμβάνετε ένα φάρμακο για την υψηλή χοληστερόλη (βλ.κατάλογο φαρμάκων στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PREVYMIS», παρακάτω) θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα εάν έχετε ανεξήγητους μυϊκούς πόνους ή πόνους ειδικά εάν δεν αισθάνεσθε καλά ή έχετε πυρετό. Το φάρμακο ή η δόση μπορεί συνεπώς να χρειαστεί να αλλάξει. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τα άλλα φαρμακά σας για περαιτέρω πληροφορίες.

Επιπρόσθετες εξετάσεις αίματος μπορεί να χρειαστούν για την παρακολούθηση των ακολούθων φαρμακευτικών προϊόντων:

- Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους
- Βορικοναζόλη

Παιδιά και έφηβοι

Το PREVYMIS δεν είναι για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και PREVYMIS

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο άλλα φάρμακα λειτουργούν και άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί το PREVYMIS. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει εάν είναι ασφαλές να πάρετε το PREVYMIS με άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν μερικά φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να πάρετε** με το PREVYMIS. Δείτε τον κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Μην πάρετε το PREVYMIS εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα ».

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτό γιατί ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να αλλάξει τα φάρμακά σας ή να αλλάξει τη δόση των φαρμάκων σας:

- αλφαιτανύλη –για σοβαρό πόνο
- φαιτανύλη –για σοβαρό πόνο
- κινιδίνη –για μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους – χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της απόρριψης μοσχεύματος
- βορικοναζόλη – για μυκητιασικές λοιμώξεις
- στατίνες, όπως η ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, πιταβαστατίνη –για υψηλή χοληστερόλη
- γλυβουρίδη, ρεπαγλινίδη- για υψηλό σάκχαρο αίματος
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη – για κρίσεις ή σπασμούς
- dabigatran, βαρφαρίνη - χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος ή για θρόμβους αίματος
- μιδαζολάμη –χρησιμοποιείται ως κατασταλτικό
- αμιωδαρόνη –χρησιμοποιείται για να διορθώνει τους μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς
- από στόματος στεροειδή αντισυλληπτικά –για αντισύλληψη
- ομεπραζόλη, παντοπραζόλη –για έλκη στομάχου και άλλα προβλήματα του στομάχου
- ναφσιλλίνη - για βακτηριακές μολύνσεις

- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη – για μυκοβακτηριακές μολύνσεις
- θειοριδαζίνη – για ψυχιατρικές διαταραχές
- βοσεντάνη – για υψηλή αρτηριακή πίεση των αγγείων στους πνεύμονες
- εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη – για τον HIV
- μοδαφινίλη – για εγρήγορση

Μπορείτε να ζητήσετε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας έναν κατάλογο των φαρμάκων που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το PREVYMIS.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αγωγή με το PREVYMIS δεν συνιστάται στην κύηση. Αυτό ισχύει επειδή δεν έχει μελετηθεί κατά την κύηση και δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS θα βλάψει το μωρό σας ενώ είστε έγκυος.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε την συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο θηλασμός δεν συνιστάται ενώ λαμβάνεται αγωγή με το PREVYMIS. Αυτό ισχύει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS μεταφέρεται στο μητρικό γάλα σας και θα περάσει στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το PREVYMIS μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες παρακάτω). Μερικοί ασθενείς έχουν αναφέρει κόπωση (αίσθηση μεγάλης κούρασης) ή ίλιγγο (αίσθηση σαν να περιστρέφεστε), κατά τη θεραπεία με το PREVYMIS. Αν νιώσετε οποιοδήποτε από αυτά μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε μηχανήματα μέχρι την εξασθένηση της επίδρασης.

Το PREVYMIS περιέχει λακτόζη

Το PREVYMIS περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το PREVYMIS περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREVYMIS

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση του PREVYMIS είναι ένα δισκίο των 480 mg μία φορά την ημέρα. Εάν επίσης παίρνετε κυκλοσπορίνη, ο γιατρός σας θα μειώσει τη δόση του PREVYMIS σε ένα δισκίο των 240 mg μία φορά την ημέρα.

- Να παίρνετε το PREVYMIS την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Να το λαμβάνετε με ή χωρίς τροφή.

Πώς να το παίρνετε

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Μην σπάτε, συνθλίβετε, ή μασάτε το δισκίο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική, επικοινωνήστε τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREVYMIS

Είναι πολύ σημαντικό να μη χάσετε ή παραλείψετε δόσεις του PREVYMIS.

- Εάν ξεχάσετε μία δόση, να την πάρετε μόλις το θυμηθείτε. Εντούτοις, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που χάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε δύο δόσεις PREVYMIS την ίδια ώρα για να αναπληρώσετε την δόση που χάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουροι τι να κάνετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το PREVYMIS

Μην σταματήσετε να παίρνετε το PREVYMIS, χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας πρώτα. Μην εξαντλήσετε το PREVYMIS. Αυτό θα δώσει στο φάρμακο την καλύτερη ευκαιρία στο να σας προστατεύσει από το να αρρωστήσετε από τον CMV μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- αίσθηση ασθένειας (ναυτία)
- ύπαρξη ασθένειας (έμετος)

Μη συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή, εξανθήματα ή κνίδωση, φαγούρα, οίδημα
- απώλεια όρεξης
- μεταβολές στη γεύση
- πονοκέφαλος
- αίσθηση σαν να περιστρέφεστε (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιά
- μη φυσιολογικές τιμές στις εργαστηριακές τιμές της ηπατικής λειτουργίας
- μυικοί σπασμοί
- υψηλή κρεατινίνη αίματος εμφανής στις εξετάσεις αίματος
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- οίδημα των χεριών ή των ποδιών

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREVYMIS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREVYMIS

Η δραστική ουσία είναι το letermovir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 240 mg letermovir ή 480 mg letermovir.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), ποβιδόνη (E1201), πυριτίου διοξειδίου κολλοειδές (E551), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξειδίου (E171), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (μόνο για τα δισκία των 480 mg) (E172), κηρός καρναούβης (E903).

Εμφάνιση του PREVYMIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το PREVYMIS 240 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ένα κίτρινο, ωοειδές δισκίο, χαραγμένο με το «591» στη μία πλευρά και το λογότυπο MSD στην άλλη πλευρά. Το δισκίο έχει μήκος 16,5 mm και πλάτος 8,5 mm.

Τα δισκία των 240 mg είναι συσκευασμένα σε κουτί που περιέχει τέσσερις (4) κυψέλες Πολυαμιδίου/Αλουμινίου/PVC - Αλουμινίου 7 δισκίων για ένα σύνολο 28 δισκίων.

PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ένα ροζ, ωοειδές αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με το «595» στην μία πλευρά και το λογότυπο MSD στην άλλη πλευρά. Το δισκίο έχει μήκος 21,2 mm και πλάτος 10,3 mm.

Τα δισκία των 480 mg είναι συσκευασμένα σε κουτί που περιέχει τέσσερις (4) κυψέλες Πολυαμιδίου/Αλουμινίου /PVC- Αλουμινίου 7 δισκίων για ένα σύνολο 28 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30 – Zone A

B-2220 Heist-op-den-Berg

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_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 2612)
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@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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
msd-medizin@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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

PREVYMIS 240 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ietermovir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREVYMIS και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREVYMIS
3. Πώς να πάρετε το PREVYMIS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREVYMIS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREVYMIS και ποια είναι η χρήση του

Το PREVYMIS είναι ένα αντιϊικό συνταγογραφούμενο φάρμακο που περιέχει την δραστική ουσία Ietermovir.

Το PREVYMIS είναι ένα φάρμακο για ενήλικες που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αυτό το φάρμακο βοηθά στο να σταματήσετε να αρρωσταίνετε από τον CMV («κυτταρομεγαλοϊός»).

Ο CMV είναι ένας ιός που πολλοί άνθρωποι έχουν χωρίς να το γνωρίζουν. Φυσιολογικά, ο CMV απλά παραμένει στο σώμα τους και δεν τους βλάπτει. Εντούτοις, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αδύναμο μετά από την λήψη μοσχεύματος μυελού των οστών, μπορεί να είστε σε υψηλό κίνδυνο να αρρωστήσετε από τον CMV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREVYMIS

Μην πάρετε το PREVYMIS :

- σε περίπτωση αλλεργίας στο Ietermovir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα:
 - πιμοζίδη – χρησιμοποιείται για το σύνδρομο Tourette
 - αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (όπως η εργοταμίνη και η διυδροεργοταμίνη) – χρησιμοποιούνται για πονοκεφάλους ημικρανίας.
- εάν παίρνετε το ακόλουθο φυτικό προϊόν:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Μην παίρνετε το PREVYMIS εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREVYMIS.

Εάν παίρνετε το PREVYMIS με κυκλοσπορίνη, μην πάρετε τα ακόλουθα φάρμακα:

- dabigatran – χρησιμοποιείται για τους θρόμβους αίματος
- ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη- για υψηλή χοληστερόλη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν επίσης λαμβάνετε ένα φάρμακο για την υψηλή χοληστερόλη (βλ.κατάλογο φαρμάκων στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PREVYMIS», παρακάτω) θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα εάν έχετε ανεξήγητους μυϊκούς πόνους ή πόνους ειδικά εάν δεν αισθάνεσθε καλά ή έχετε πυρετό. Το φάρμακο ή η δόση μπορεί συνεπώς να χρειαστεί να αλλάξει. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τα άλλα φαρμακά σας για περαιτέρω πληροφορίες.

Επιπρόσθετες εξετάσεις αίματος μπορεί να χρειαστούν για την παρακολούθηση των ακολούθων φαρμακευτικών προϊόντων:

- Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους
- Βορικοναζόλη

Παιδιά και έφηβοι

Το PREVYMIS δεν είναι για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και PREVYMIS

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο άλλα φάρμακα λειτουργούν και τα άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί το PREVYMIS. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει εάν είναι ασφαλές να πάρετε το PREVYMIS με άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν μερικά φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να πάρετε** με το PREVYMIS. Δείτε τον κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Μην πάρετε το PREVYMIS εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα».

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτό γιατί ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να αλλάξει τα φάρμακά σας ή να αλλάξει τη δόση των φαρμάκων σας:

- αλφαιτανύλη –για σοβαρό πόνο
- φαιτανύλη –για σοβαρό πόνο
- κινιδίνη –για μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους – χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της απόρριψης μοσχεύματος
- βορικοναζόλη – για μυκητιασικές λοιμώξεις
- στατίνες, όπως η ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, πιταβαστατίνη - για υψηλή χοληστερόλη
- γλυβουρίδη, ρεπαγλινίδη- για υψηλό σάκχαρο αίματος
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη – για κρίσεις ή σπασμούς
- dabigatran, βαρφαρίνη - χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος ή για θρόμβους αίματος.
- μιδαζολάμη –χρησιμοποιείται ως κατασταλτικό
- αμιωδαρόνη –χρησιμοποιείται για να διορθώνει τους μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς
- από στόματος στεροειδή αντισυλληπτικά- για αντισύλληψη
- ομεπραζόλη, παντοπραζόλη –για έλκη στομάχου και άλλα προβλήματα του στομάχου
- ναφσιλλίνη - για βακτηριακές μολύνσεις
- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη – για μυκοβακτηριακές μολύνσεις
- θειοριδαζίνη – για ψυχιατρικές διαταραχές
- βοσεντάνη – για υψηλή αρτηριακή πίεση των αγγείων στους πνεύμονες

- εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη – για τον HIV
- μοδαφινίλη – για εγρήγορση

Μπορείτε να ζητήσετε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας έναν κατάλογο των φαρμάκων που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το PREVYMIS.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αγωγή με το PREVYMIS δεν συνιστάται στην κύηση. Αυτό ισχύει επειδή δεν έχει μελετηθεί κατά την κύηση και δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS θα βλάψει το μωρό σας ενώ είστε έγκυος.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε την συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο θηλασμός δεν συνιστάται ενώ λαμβάνετε αγωγή με το PREVYMIS. Αυτό ισχύει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS μεταφέρεται στο μητρικό γάλα σας και θα περάσει στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το PREVYMIS μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες παρακάτω). Μερικοί ασθενείς έχουν αναφέρει κόπωση (αίσθηση μεγάλης κούρασης) ή ίλιγο (αίσθηση σαν να περιστρέφεστε), κατά τη θεραπεία με το PREVYMIS. Αν νιώσετε οποιοδήποτε από αυτά μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε μηχανήματα μέχρι την εξασθένηση της επίδρασης.

Το PREVYMIS περιέχει νάτριο

Το PREVYMIS περιέχει νάτριο. Εάν είστε σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο.

Κάθε φιαλίδιο των 240 mg περιέχει 23 mg νάτριο (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού). Αυτό ισοδυναμεί με το 1,15 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Κάθε φιαλίδιο των 480 mg περιέχει 46 mg νάτριο (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού). Αυτό ισοδυναμεί με το 2,30 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το PREVYMIS περιέχει κυκλοδεξτρίνη

Κάθε δόση των 240 mg (φιαλίδιο των 12 ml) αυτού του φαρμάκου περιέχει 1.800 mg κυκλοδεξτρίνης. Κάθε δόση των 480 mg (φιαλίδιο των 24 ml) αυτού του φαρμάκου περιέχει 3.600 mg κυκλοδεξτρίνης.

Εάν έχετε κάποια νεφρική νόσο, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το PREVYMIS

Η συνιστώμενη δόση του PREVYMIS είναι 480 mg μία φορά ημερησίως. Εάν επίσης παίρνετε κυκλοσπορίνη, ο γιατρός σας θα μειώσει την δόση του PREVYMIS σε 240 mg μία φορά ημερησίως. Θα πάρετε το PREVYMIS ως μία έγχυση (στάγδην) σε μία φλέβα και θα πάρει περίπου 1 ώρα. Θα πάρετε το PREVYMIS μία φορά την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν χάσατε το ραντεβού σας για να πάρετε το PREVYMIS

Είναι πολύ σημαντικό να μη χάσετε ή παραλείψετε δόσεις του PREVYMIS.

- Εάν χάσατε το ραντεβού σας για να πάρετε το PREVYMIS, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως για να επαναπρογραμματίσετε το ραντεβού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- αίσθηση ασθένειας (ναυτία)
- ύπαρξη ασθένειας (έμετος)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή, εξανθήματα ή κνίδωση, κνησμό, οίδημα
- απώλεια όρεξης
- μεταβολές στην γεύση
- πονοκέφαλος
- αίσθηση σαν να περιστρέφεστε (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιά
- μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές της ηπατικής λειτουργίας
- μυϊκοί σπασμοί
- υψηλή κρεατινίνη αίματος-εμφανής σε εξετάσεις αίματος
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- οίδημα των χεριών ή των ποδιών

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREVYMIS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασία για τη φύλαξή του.. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 25°C και για 48 ώρες στους 2 έως 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης σε χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να βρίσκεται περισσότερο των 24 ωρών στους 2 έως 8°C, εκτός και εάν έχει λάβει χώρα αραίωση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο τμήμα του διαλύματος έγχυσης θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREVYMIS

Η δραστική ουσία είναι το letermovir. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 240 mg ή 480 mg letermovir. Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg/ml.

Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυπροτυλοβεταδέξη (κυκλοδεξτρίνη), νάτριο χλωριούχο, νατρίου υδροξειδίου (E524), ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του PREVYMIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το PREVYMIS 240 mg και 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό και μπορεί να περιέχει μερικά σχετιζόμενα με το προϊόν ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια.

Τα 240 mg και 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι συσκευασμένα σε διαυγή, γυάλινα φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο είναι συσκευασμένο σε ένα κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
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@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χορήγησης για το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τα φιαλίδια του PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο τμήμα του διαλύματος.

Χορήγηση μέσω ενός στείρου PES εν-σειρά φίλτρου 0,2 ή 0,22 micron

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορεί να περιέχει μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια σχετιζόμενα με το προϊόν. Η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος PREVYMIS απαιτεί πάντα την χρήση ενός στείρου PES εν-σειρά φίλτρου 0,2 micron ή 0,22 micron, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα σχετιζόμενα με το προϊόν σωματίδια είναι ορατά στο φιαλίδιο ή στο αραιωμένο διάλυμα.

Προετοιμασία

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιωθεί πριν την ενδοφλέβια (IV) χρήση. Οι οδηγίες προετοιμασίας και χορήγησης είναι οι ίδιες για κάθε δόση.

- Ελέγξτε τα περιεχόμενα του φιαλιδίου για αποχρωματισμό και σωματιδιακή ύλη πριν την αραιώση. Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα και μπορεί να περιέχει μερικά σχετιζόμενα με το προϊόν μικρά ημιδιάφανα ή λευκά σωματίδια.
- Μην χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει άλλη ύλη εκτός από μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια.
- Να μην χρησιμοποιείται το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με IV ασκούς και υλικά σετ έγχυσης που περιέχουν πολυουρεθάνη ή διαιθυλεξυλ φθαλικό πλαστικοποιητή (DEHP). Υλικά που είναι ελεύθερα φθαλικού είναι επίσης και ελεύθερα DEHP.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο PREVYMIS.
- Προσθέστε μία μονή δόση (είτε 12 ml (δόση των 240 mg) είτε 24 ml (δόση των 480 mg) του PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε έναν προγεμισμένο IV ασκό των 250 ml, ο οποίος περιέχει είτε 0,9 % χλωριούχου νατρίου ή 5 % δεξτρόζης, και αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε.
- Μόλις αραιωθεί, το διάλυμα του PREVYMIS είναι διαυγές, και κυμαίνεται απο άχρωμο μέχρι κίτρινο. Χρωματικές παραλλαγές εντός αυτού του εύρος δεν επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν την χορήγηση. Απορρίψτε εάν το αραιωμένο διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει άλλη ύλη εκτός από μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια. Εάν ένα φιαλίδιο προστεθεί σε έναν IV ασκό διαλύτη 250 ml, οι διακυμάνσεις της τελικής συγκέντρωσης του letemovir θα είναι 0,9 mg/ml (για μία δόση 240 mg) και 1,8 mg/ml (για δόση 480 mg).

Χορήγηση

- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω ενός στείρου polyethersulone (PES) εν-σειρά φίλτρου 0,2 micron ή 0,22 micron.
- Μην χορηγείτε το αραιωμένο διάλυμα μέσω ενός άλλου φίλτρου εκτός από το στείρο PES εν-σειρά φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron.
- Χορηγήστε ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Μην χορηγείτε ως ενδοφλέβια ένεση εφόδου ή ταχεία ένεση.
- Μετά την αραιώση, χορηγήστε το PREVYMIS μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης δια του περιφερικού ή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα χρησιμοποιώντας ένα συνολικό χρόνο 60 λεπτών περίπου. Χορηγήστε το συνολικό περιεχόμενο του IV ασκού.

Συμβατά ενδοφλέβια διαλύματα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Το PREVYMIS_πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι συμβατό με τα διαλύματα 0,9 % χλωριούχου νατρίου και 5 % δεξτρόζης.
- Τα συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα αναφέρονται παρακάτω.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.
- Το PREVYMIS δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνδυασμούς διαλυτών εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.

Κατάλογος συμβατών φαρμακευτικών προϊόντων όταν το PREVYMIS και τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται σε 0,9 % χλωριούχου νατρίου

- | | |
|--|-----------------------|
| • Άλας νατρίου αμπικιλλίνης | • Φλουκοναζόλη |
| • Άλας νατρίου αμπικιλλίνης/Άλας νατρίου σουλμπακτάμης | • Ανθρώπινη ινσουλίνη |
| • Αντιθυμική σφαιρίνη | • Μαγνήσιο θειικό |
| • Κασποφουγκίνη | • Μεθοτρεξάτη |
| • Δαπτομυκίνη | • Μικαφουγκίνη |
| • Φαιντανύλη κιτρική | |

*Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχωρήγησης

Κατάλογος συμβατών φαρμακευτικών προϊόντων όταν το PREVYMIS και τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται σε 5 % δεξτρόζης

- | | |
|---|---------------------------------|
| • Αμφοτερικίνη Β (λιπιδικό σύμπλοκο) [†] | • Νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη |
| • Ανιδουλαφουγκίνη | • Μορφίνη θειική |
| • Άλας νατρίου κεφαζολίνης | • Νορεπινεφρίνη τρυγική |
| • Κεφταρολίνη | • Άλας νατρίου παντοπραζόλης |
| • Άλας νατρίου κεφτριαξόνης | • Κάλιο χλωριούχο |
| • Δοριπενέμη | • Κάλιο φωσφορικό |
| • Φαμοτιδίνη | • Τακρόλιμους |
| • Φυλλικό οξύ | • Τελεβανκίνη |
| • Άλας νατρίου γκανκυκλοβίρης | • Τιγκεκυκλίνη |

*Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχωρήγησης

[†]Η Αμφοτερικίνη Β (λιπιδικό σύμπλοκο) είναι συμβατή με το PREVYMIS. Εντούτοις, η Αμφοτερικίνη Β (λιποσωμική) είναι μη συμβατή (βλ. παράγραφο 6.2).

Συμβατοί ενδοφλέβιοι ασκοί και υλικά σερ έγχυσης

Το PREVYMIS είναι συμβατό με τους ακόλουθους ενδοφλέβιους ασκούς και υλικά σερ έγχυσης. Οποιοσδήποτε ενδοφλέβιος ασκός ή υλικά σερ έγχυσης που δεν αναφέρεται παρακάτω δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Υλικά ενδοφλέβιων ασκών

Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλίου (EVA) και πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και πολυαιθυλένιο)

Υλικά σετ έγχυσης

PVC, πολυαιθυλένιο (PE), πολυβουταδιένιο (PBD), γόμμα σιλικόνης (SR), συμπολυμερές στυρενίου-βουταδιενίου (SBC), συμπολυμερές στυρενίου-βουταδιενίου-στυρενίου (SBS), πολυστυρένιο (PS)

Πλαστικοποιητές

Τριμελλιτικός τρισ(2-αιθυλεξυλ)εστέρας (TOTM), φθαλικός βουτυλοβενζυλεστέρας (BBP)

Καθετήρες

Ραδιοσημασμένο πολυουρεθάνιο

Μη συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι φυσικά μη συμβατό με την υδροχλωρική αμιωδαρόνη, αμφοτερικίνη Β (λιποσωμική), αζτρεονάμη, υδροχλωρική κεφεπίμη, σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, υδροχλωρική διλτιαζέμη, φιλγραστίμη, θειική γενταμυκίνη, λεβοφλοξασίνη, λινεζολίδη, λοραζεπάμη, μιδαζολάμη HCl, υδροχλωρική μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ονδανσετρόνη, παλονοσετρόνη.

Μη συμβατοί IV ασκοί και υλικά σετ έγχυσης

Το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μη συμβατό με διαιθυλεξυλ φθαλικούς πλαστικοποιητές και IV σετ χορήγησης που περιέχουν πολυουρεθάνιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.