

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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 λετερμοβίρης (letermovir).

PREVYMIS 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 480 mg λετερμοβίρης (letermovir).

Έκδοχα 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 εταιρικό λογότυπο 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 εταιρικό λογότυπο 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 και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 15 kg που είναι CMV-οροθετικοί λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη νόσο του CMV σε CMV-οροαρνητικούς ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που έχουν λάβει ένα μόσχευμα νεφρού από ένα CMV-οροθετικό δότη [D+/R-].

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η λετερμοβίρη είναι επίσης διαθέσιμη ως κοκκία σε φακελίσκο (20 mg και 120 mg) και ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (240 mg και 480 mg).

Τα δισκία λετερμοβίρης, τα κοκκία σε φακελίσκο, και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλάξιμα κατά την κρίση του ιατρού. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg κατά την εναλλαγή μεταξύ σκευασμάτων από στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

HSCT

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

Παρατεταμένη προφύλαξη με λετερμοβίρη πέραν των 100 ημερών μετά την HSCT μπορεί να είναι προς όφελος μερικών ασθενών σε υψηλό κίνδυνο όψιμης CMV επανενεργοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της λετερμοβίρης για περισσότερο από 200 ημέρες δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 480 mg μία φορά ημερησίως η οποία μπορεί να χορηγηθεί είτε ως ένα δισκίο των 480 mg είτε ως δύο δισκία των 240 mg.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης κοκκία σε φακελίσκο.

Προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί στα 240 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

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

Παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 15 kg έως λιγότερο από 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως ένα δισκίο των 240 mg (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Για παιδιατρικούς ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης σε κοκκία σε φακελίσκο.

Προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 15 kg έως λιγότερο από 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η από στόματος λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί στα 120 mg μία φορά ημερησίως (βλ. επίσης παραγράφους 4.5 και 5.2). Για ασθενείς που χρειάζονται δόση 120 mg, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης κοκκία σε φακελίσκο.

- Εάν η κυκλοσπορίνη ξεκινήσει μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί στα 120 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να αυξηθεί στα 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η δόση της κυκλοσπορίνης διακοπεί προσωρινά λόγω υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λετερμοβίρης.

Μόσχευμα νεφρού

Η αγωγή με τη λετερμοβίρη θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα της μεταμόσχευσης και όχι αργότερα από 7 μέρες μετά την μεταμόσχευση νεφρού και να συνεχίζεται έως 200 ημέρες μετά την μεταμόσχευση.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 480 mg μία φορά ημερησίως η οποία μπορεί να χορηγηθεί είτε ως ένα δισκίο των 480 mg είτε ως δύο δισκία των 240 mg.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης κοκκία σε φακελίσκο.

Προσαρμογή δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη εισαχθεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί στα 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης.

Παραλείφθισα δόση

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν παραλείψουν μία δόση λετερμοβίρης, 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 δε θα πρέπει να διπλασιάζουν την επόμενη δόση τους ή να λαμβάνουν περισσότερο από τη συνταγογραφημένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Συνδυασμένη ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης σε 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 αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ESRD.

Παιδιατρικός πληθυσμός

αττικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης σε ασθενείς HSCT βάρους χαμηλότερου των 5 kg ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Καμία σύσταση σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν μπορεί να υποστηριχθεί από φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική παρέκταση (extrapolation).

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 γιατί αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί.

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 ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

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

Όταν η λετερμοβίρη 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 σε λήπτες HSCT

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P001), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης τεκμηριώθηκαν σε HSCT 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 κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 24. Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής CMV DNA αιμίας ή νόσου, η προφύλαξη με λετερμοβίρη σταμάτησε και ξεκίνησε καθιερωμένη προληπτική θεραπεία (PET) ή αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η προφύλαξη με λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη.
- 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

Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης (βλ. παράγραφο 4.5) όπως και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης.

Η λετερμοβίρη 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.

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

Έκδοχα

Το PREVYMIS περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης, ή δυσασπορρόφησης 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 της λετερμοβίρης

- Η εκτιμώμενη έκθεση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη εξαρτώνται από ποιο σχήμα της λετερμοβίρης χρησιμοποιήθηκε και εάν ή όχι η λετερμοβίρη συνδυάστηκε με κυκλοσπορίνη.
- Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και λετερμοβίρης μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονες ή επιπρόσθετες επιδράσεις στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με τη λετερμοβίρη μόνο (βλ. Πίνακα 1).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λετερμοβίρη

Οι οδοί απομάκρυνσης της λετερμοβίρης *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 της λετερμοβίρης γίνεται με την μεσολάβηση των UGT1A1 και 3. Η λετερμοβίρη επίσης φαίνεται να υπόκειται σε P-gr και BCRP διαμεσολαβούμενη εκροή στο ήπαρ και στο έντερο (βλ. παράγραφο 5.2).

Επαγωγείς ενζύμων ή μεταφορέων που μεταβολίζουν φάρμακα

Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης (με ή χωρίς κυκλοσπορίνη) με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς των μεταφορέων (π.χ., P-gr) ή/και ένζυμα (π.χ., UGTs) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη λετερμοβίρη (βλ. Πίνακα 1).

-Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη, τη φαινοτοΐνη, την καρβαμαζεπίνη, τη ριφαμπουτίνη και τη φαινοβαρβιτάλη.

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

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

Επιπρόσθετες επιδράσεις άλλων προϊόντων στη λετερμοβίρη που είναι σχετικές όταν συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη

Αναστολείς των OATP1B1 ή 3

Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων OATP1B1/3 μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της λετερμοβίρης. Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα), η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. Πίνακα 1 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Εάν η λετερμοβίρη από στόματος συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Συνιστάται προσοχή εάν άλλοι OATP1B1/3 αναστολείς προστεθούν στη λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp/BCRP. Μεταβολές στις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα, λόγω αναστολής της P-gp/BCRP από την ιτρακοναζόλη, δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Επίδραση της λετερμοβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Η λετερμοβίρη 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, η λετερμοβίρη μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο πλάσμα και πιθανά σε μειωμένη αποτελεσματικότητα των συγχωρηγούμενων 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 λετερμοβίρη και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη. Η πλήρης επαγωγική επίδραση μπορεί να αναμένεται μετά από 10-14 ημέρες αγωγής με λετερμοβίρη. 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, η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη μπορεί να επηρεάσει την έκθεση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, της αμφοτερικίνης B και της μικαφουγκίνης. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη είναι ένας μέτριος αναστολέας των CYP3A *in vivo*. Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης με από στόματος μιδαζολάμη (ενός CYP3A υποστρώματος) προκαλεί 2-3 φορές αυξημένες συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συγχωρήγηση της λετερμοβίρης 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 ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της ανασταλτικής επίδρασης του CYP3A εξαρτάται από την οδό χορήγησης της λετερμοβίρης 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 διακοπή της λετερμοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4) όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το OATP1B1/3

Η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας των OATP1B1/3 μεταφορέων. Η χορήγηση της λετερμοβίρης μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι OATP1B1/3 υποστρώματα.

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9 ή/και CYP2C19

Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης με τη βορικοναζόλη (ένα CYP2C19 υπόστρωμα) προκαλεί σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας του CYP2C19. Το CYP2C9 πιθανά επίσης επάγεται. Η λετερμοβίρη 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 τιλιδίνη, την τολβουταμίδη (βλ. Πίνακα 1).

Η επίδραση αναμένεται να είναι λιγότερο έντονη για την από στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη, παρά με την ενδοφλέβια λετερμοβίρη με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ή την από στόματος λετερμοβίρη με κυκλοσπορίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη αναστέλλει 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 λετερμοβίρης με ή χωρίς κυκλοσπορίνη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr στο έντερο

Η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας της εντερικής P-gr. Η χορήγηση της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη 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 μεταφορέων μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγούνται με τη λετερμοβίρη. 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 η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας του OAT3, επομένως η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη, οι δόσεις θα πρέπει να αναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με τη λετερμοβίρη. 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 με ενήλικες που διεξήχθησαν με τη λετερμοβίρη ή είναι προβλεπόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με τη λετερμοβίρη (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 σε ενήλικες με την από του στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη. Παρακαλώ σημειώστε ότι το δυναμικό αλληλεπίδρασης και οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με το εάν η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη
Αντιβιοτικά		
ναφσιλλίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρης (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ναφσιλλίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης και της ναφσιλλίνης 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 τη λετερμοβίρη
Αντιμυκητιασικά		
Φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ δόση) / λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση)	↔ φλουκοναζόλη AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ λετερμοβίρη 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 ↔ λετερμοβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↔ ιτρακοναζόλη AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ λετερμοβίρη 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)/ λετερμοβίρη (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)/ λετερμοβίρη (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 τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως και επίσης μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της λετερμοβίρης ή του ανοσοκατασταλτικού.
Αντιμυκοβακτηριδιακά		
ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται.
ριφαμπικίνη		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
(600 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/ λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ λετερμοβίρη 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)	Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης μειώνουν τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται.
(600 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/ λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ λετερμοβίρη 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)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη 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 τη ριφαμπικίνη)) [§] / λετερμοβίρη (480 μία φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη 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: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η θειοριδαζίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της θειοριδαζίνης δεν συνιστάται.
Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης		
βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η βοσεντάνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της βοσεντάνης δεν συνιστάται.
Αντιϊικά		
ακυκλοβίρη [‡] (400 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (480 mg ημερησίως)	↔ ακυκλοβίρη AUC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
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: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Το St. John's wort μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και του St. John's wort αντενδείκνυται.
HIV φαρμακευτικά προϊόντα		
εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↑ ή ↓ εφαβιρένζης (αναστολή ή επαγωγή CYP2B6)	Η εφαβιρένζη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της εφαβιρένζης 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 τη λετερμοβίρη
ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, λοπιναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Αυτά τα αντιϊκά μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με αυτά τα αντιϊκά δεν συνιστάται.
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής		
ατορβαστατίνη [‡] (20 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 τη λετερμοβίρη [#] . Παρ' όλο που δεν μελετήθηκε, όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με την κυκλοσπορίνη, η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται.
σιμβαστατίνη πιταβαστατίνη ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αναστολέων της HMG- CoA αναγωγής (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των στατινών. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η χρήση αυτών των στατινών αντενδείκνυται.
φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη,	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αναστολέων της HMG- CoA αναγωγής (OATP1B1/3 ή/και BCRP αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Όταν η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη 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		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
κυκλοσπορίνη (50 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ κυκλοσπορίνη AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A αναστολή)	Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1) και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν η λετερμοβίρη από στόματος συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).
κυκλοσπορίνη (200 mg εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
μυκοφαινολάτη μοφετίλ (1 g εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (480 mg ημερησίως)	↔ μυκοφαινολικό οξύ AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ λετερμοβίρη AUC 1,18 (1,04, 1,32) C _{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
σιρόλιμους [‡] (2 mg εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (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: ↔ λετερμοβίρη	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση του σιρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] . Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους συνιστάται στην έναρξη ή στη διακοπή της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης με τη λετερμοβίρη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης του σιρόλιμους για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους με την κυκλοσπορίνη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης στις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μπορεί να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο.
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (80 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ λετερμοβίρη AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Από στόματος αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) (0,03 mg)/ λεβονοργεστρέλη (LNG) [‡] (0,15 mg) εφάπαξ δόση/ λετερμοβίρη (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.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση† μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
Άλλα από στόματος αντισυλληπτικά στεροειδή που δρουν συστηματικά	Κίνδυνος ↓ αντισυλληπτικών στεροειδών	Η λετερμοβίρη 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)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης. (Η καθαρή επίδραση δεν είναι γνωστή). Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Όταν η λετερμοβίρη 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 (OATP1B1/3 αναστολή, CYP3A αναστολή, CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γλυβουρίδης. Η συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης της γλυβουρίδης για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις.
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. επίσης γενικό κείμενο)		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της καρβαμαζεπίνης ή της φαινοβαρβιτάλης 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 τη λετερμοβίρη
φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↓ φαινυτοΐνης (CYP2C9/19 επαγωγή)	Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η λετερμοβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φαινυτοΐνης. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της φαινυτοΐνης δεν συνιστάται.
Από στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ βαρφαρίνης (CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης [#] . Η παρακολούθηση συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης ή του ανοσοκατασταλτικού.
dabigatran	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ dabigatran (εντερική P-gp επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη
μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/ λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος) μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση από στόματος) / λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)	↑ μιδαζολάμη Ενδοφλεβίως: 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 της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη 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 και/ή παρατεταμένη καταστολή πρέπει πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη
αμιωδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αμιωδαρόνης (κυρίως CYP3A αναστολή και CYP2C8 αναστολή ή επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη [#] .
κινιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ κινιδίνης (CYP3A αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κινιδίνης. Στενή κλινική παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της λετερμοβίρης με την κινιδίνη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης [#] .
Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα		
διγοξίνη [‡] (0,5 mg εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (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: ↔ λετερμοβίρη	Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη
παντοπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ παντοπραζόλη (πιθανά λόγω επαγωγής των CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ λετερμοβίρη	Η λετερμοβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.
Παράγοντες προαγωγής εγρήγορσης		
μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της μοδαφινίλης δεν συνιστάται.
* Αυτός ο πίνακας δεν είναι πλήρης. [†] ↓ =μείωση, ↑ =αύξηση ↔ = κλινικά μη σημαντική αλλαγή [‡] Μονόδρομη μελέτη αλληλεπίδρασης η οποία αξιολογεί την επίδραση της λετερμοβίρης στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. [§] Αυτά τα δεδομένα είναι αποτέλεσμα επίδρασης της ριφαμπικίνης στη λετερμοβίρη 24 ώρες μετά την τελική δόση ριφαμπικίνης. [#] Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της λετερμοβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η λετερμοβίρη δεν συνιστάται κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λετερμοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη, 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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη, 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 της λετερμοβίρης βασίστηκε σε τρεις Φάσης 3 κλινικές δοκιμές.

HSCT

Στην P001, 565 ενήλικες HSCT λήπτες έλαβαν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο έως την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση και παρακολουθήθηκαν 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 της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης ήταν: ναυτία (1,6%), έμετος (0,8%) και κοιλιακό άλγος (0,5%).

Στην P040, 218 ενήλικες λήπτες HSCT έλαβαν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT και παρακολουθήθηκαν για ασφάλεια έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφαλείας της λετερμοβίρης όπως χαρακτηρίστηκε στην μελέτη P001.

Μόσχευμα νεφρού

Στην P002, 292 ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού έλαβαν λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ενήλικους ασθενείς που έλαβαν τη λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</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>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>	
Όχι συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
<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	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</i>	
Όχι συχνές	κόπωση, οίδημα περιφερικό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση ασφάλειας της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως και την ηλικία των 18 ετών βασίστηκε σε μια κλινική δοκιμή Φάσης 2β (P030). Στην P030, 63 λήπτες HSCT υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η ηλικιακή τους κατανομή ήταν ως εξής, ειδικότερα 28 έφηβοι, 14 παιδιά ηλικίας 7 έως 12 ετών, 13 ηλικίας 2 έως 7 ετών, και 8 ηλικίας έως 2 ετών (5 από αυτά ηλικίας κάτω του 1 έτους). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της λετερμοβίρης σε ενήλικες.

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 τη λετερμοβίρη. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 1, 86 υγιή ενήλικα άτομα έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 720 mg/ημέρα έως 1.440 mg/ημέρα λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη. 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 της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη αναστέλει το σύμπλοκο της DNA-τερμινάσης του CMV, η οποία είναι απαραίτητη για τη διάσπαση και το πακετάρισμα του ιικού DNA των απογόνων (viral progeny). Η λετερμοβίρη επηρεάζει τον σχηματισμό γονιδιωμάτων κατάλληλου μοναδιαίου μεγέθους και παρεμβαίνει στην ωρίμανση των ιοσωμάτων.

Αντιική δραστηριότητα

Η διάμεση τιμή EC_{50} της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη 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 ιού αναφοράς. Αυτές οι τιμές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές. Οι τιμές EC_{50} για τα ανασυνδυασμένα μεταλλαγμένα στελέχη CMV που εκφράζουν την pUL51 υποκατάσταση A95V ή 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 δοκιμές (δείτε παρακάτω).

Σε κλινικές δοκιμές

Σε μία δοκιμή Φάσης 2β, η οποία αξιολόγησε δόσεις της λετερμοβίρης των 60, 120 ή 240 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο για έως 84 ημέρες σε 131 ενήλικους 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 λετερμοβίρη 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 στη λετερμοβίρη 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 ενήλικα άτομα τα οποία έλαβαν λετερμοβίρη, 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 στη λετερμοβίρη, 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 της λετερμοβίρης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P040), πραγματοποιήθηκε ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 32 ενήλικα

άτομα (ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας) που παρουσίασαν αποτυχία στην προφύλαξη ή που διέκοψαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P002), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 52 ενήλικα άτομα σε θεραπεία με λετερμοβίρη που παρουσίασαν νόσο CMV ή που αποχώρησαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 2b (P030), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 10 παιδιατρικούς συμμετέχοντες που έλαβαν λετερμοβίρη σε μια επίσκεψη για την αξιολόγηση της λοίμωξης από CMV. Συνολικά 2 υποκαταστάσεις, που σχετίζονται με την αντίσταση στη λετερμοβίρη και οι οποίες αντιστοιχούν στο pUL56, ανιχνεύθηκαν σε 2 άτομα. Ένα άτομο είχε την υποκατάσταση R369S και το άλλο άτομο είχε την υποκατάσταση C325W.

Διασταυρούμενη ανοχή

Η διασταυρούμενη ανοχή δεν είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Η λετερμοβίρη είναι πλήρως ενεργή ενάντια σε ιικούς πληθυσμούς με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στους αναστολείς της DNA-πολυμεράσης του CMV (γκανσικλοβίρη, σιντοφοβίρη και φοσκαρνέτη). Ένα σύνολο ανασυνδυασμένων στελεχών CMV με υποκαταστάσεις που επιφέρουν ανοχή στη λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 ενήλικα υγιή άτομα. Η λετερμοβίρη δεν παρατείνει το QTc σε οποιονδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό, έπειτα από την ενδοφλέβια δόση των 960 mg με συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 2 φορές υψηλότερες από ότι με την ενδοφλέβια δόση των 480 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

P001: Προφύλαξη έως την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) μετά την HSCT

Με σκοπό να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως μία προληπτική στρατηγική για τη λοίμωξη ή τη νόσο CMV, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη 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. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης ήταν ίδια ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχόμενη παρακολούθηση μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

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

Μεταξύ των 565 ατόμων που έλαβαν αγωγή, τα 373 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη (συμπεριλαμβανομένων 99 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση) και 192 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 48 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της λετερμοβίρης ήταν 9 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Στο τριάντα επτά τοις εκατό (37 %) των ατόμων έγινε 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 μυελοεκαθαριστικό 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 συνδεόμενος (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 την HSCT ή είχαν έλλειψη έκβασης την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

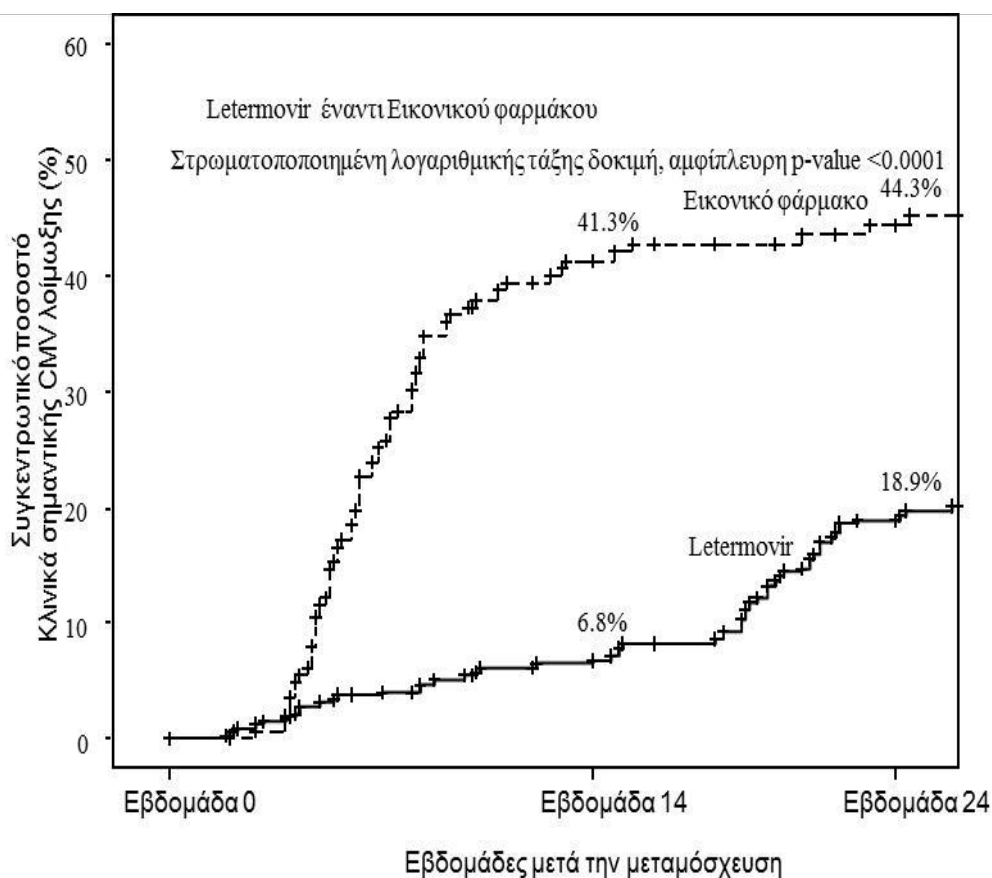
Η λετερμοβίρη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η εκτιμώμενη διαφορά αγωγής του -23,5 % ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value < 0,0001).

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

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (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 (Λετερμοβίρη- Εικονικό φάρμακο) [§]	-23,5 (-32,5, -14,6)	
Διαφορά (95 % CI)		
p-value	<0,0001	
[†] Οι κατηγορίες της αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεραρχία των κατηγοριών με τη σειρά που αναφέρονται. [§] 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 ≤0,0249 χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας. 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 την HSCT. N =αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας. n (%) = Αριθμός (επί τοις εκατό) των ατόμων σε κάθε υποκατηγορία. Σημείωση: Το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμο ιικό CMV DNA την Ημέρα 1 που ανέπτυξε κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη στην ομάδα της λετερμοβίρης ήταν 64,6 % (31/48) σε σύγκριση με 90,9 % (20/22) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η εκτιμώμενη διαφορά (95 % CI για την διαφορά) ήταν -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %, με μια ονομαστική μονόπλευρη p-value <0,0048.		

Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με CMV DNA αιμία μετά την Εβδομάδα 14 από την HSCT μεταξύ των ατόμων που έλαβαν αγωγή με λετερμοβίρη, 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)

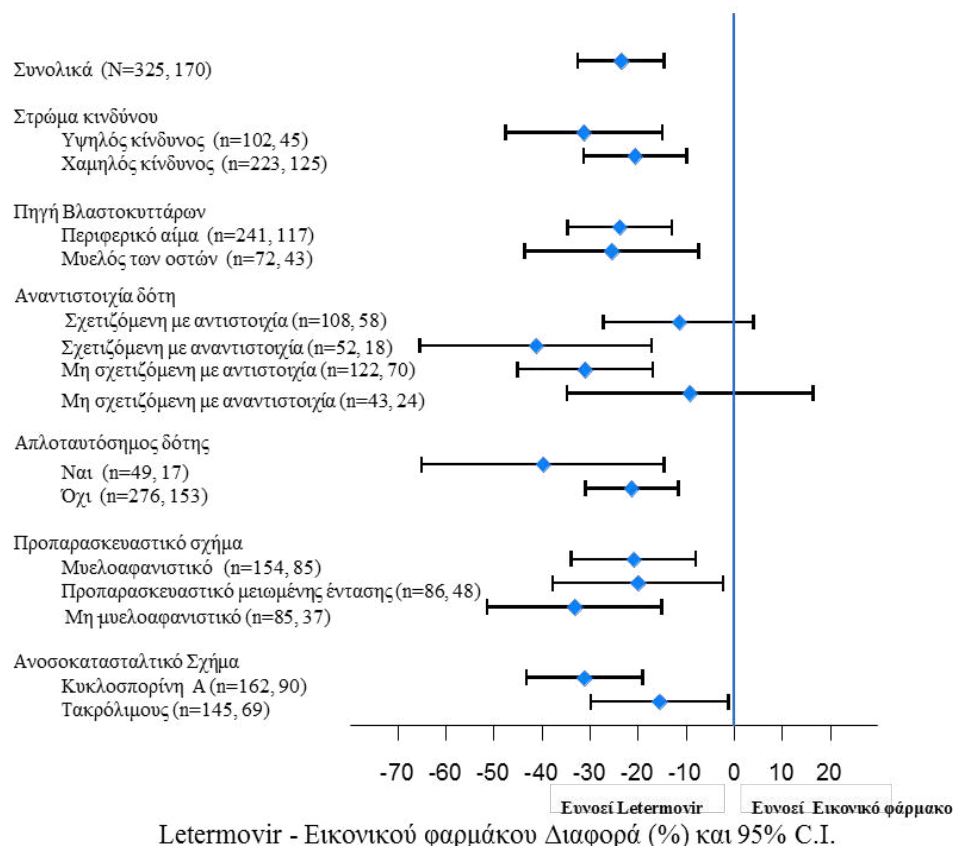


Αριθμός ατόμων σε Κίνδυνο			
— Letermovir	325	270	212
- - - Εικονικό φάρμακο	170	85	70

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

Η αποτελεσματικότητα σταθερά ευνοούσε τη λετερμοβίρη 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 την HSCT 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.

P040: Προφύλαξη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT

Η αποτελεσματικότητα της επέκτασης της προφύλαξης με λετερμοβίρη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT σε ασθενείς σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης 3 (P040) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] αλλογενούς HSCT. Τα επιλέξιμα άτομα που ολοκλήρωσαν την προφύλαξη με λετερμοβίρη έως ~100 ημέρες μετά την HSCT τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχή παρακολούθηση εκτός θεραπειάς έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

Μεταξύ των 218 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 144 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 74 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 20 έως 74 έτη), 62% ήταν άρρενες, 79% ήταν λευκοί, 11% ήταν Ασιάτες, 2% ήταν Μαύροι, και 10% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Οι πιο συχνοί λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (42%), η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (15%) και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (11%).

Κατά την είσοδο στην μελέτη, όλα τα άτομα είχαν παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV, με το 64% να έχει δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου

περιελάμβαναν: Δότης HLA-σχετιζόμενος (συγγενής) με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τρεις τόπους του γονιδίου HLA: HLA-A, -B ή -DR, απλοταυτόσημος δότης, μη σχετιζόμενος δότης με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τέσσερις τόπους γονιδίου HLA: HLA-A, -B, -C και -DRB1, χρήση αίματος από τον ομφάλιο λώρο ως πηγή βλαστοκυττάρων, χρήση ex vivo μοσχευμάτων χωρίς T-κύτταρα, λήψη αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης, λήψη αλεμτουζουμάμπης, χρήση συστηματικά πρεδνιζόνης (ή ισοδύναμου) σε δόση ≥ 1 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της P040 ήταν η επίπτωση της κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου CMV, είτε η έναρξη του αντι-CMV PET με βάση την τεκμηριωμένη ιαμμία CMV και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση της Παρατηρηθείσας Αποτυχίας (OF), στην οποία τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή διέκοψαν πρόωρα τη μελέτη με ιαμμία μετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -16,1% ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value=0,0005). Η αποτελεσματικότητα ευνοούσε σταθερά τη λετερμοβίρη σε όλες τις υποομάδες με βάση τα χαρακτηριστικά του ατόμου (ηλικία, φύλο, φυλή) και παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV.

Πίνακας 4: P040: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες HSCT σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και Νόσο CMV (OF προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (~200 ημέρες λετερμοβίρη) (N=144) n (%)	Εικονικό φάρμακο (~100 ημέρες λετερμοβίρη) (N=74) n (%)
Αποτυχίες*	4 (2,8)	14 (18,9)
Κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV έως την Εβδομάδα 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Εναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Νόσος CMV τελικού οργάνου	1 (0,7)	2 (2,7)
Διακοπή από την μελέτη με ιαιμία CMV πριν την Εβδομάδα 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Στρωματοποιημένη διαφορά αγωγής (λετερμοβίρη (~200 μέρες λετερμοβίρη)-Εικονικό φάρμακο (~100 μέρες λετερμοβίρη))[‡]		
Διαφορά (95% CI)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-value	0,0005	
* Οι κατηγορίες αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεράρχηση των κατηγοριών με τη σειρά που παρουσιάζονται. [†] Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV προσδιορίστηκε ως η νόσος CMV τελικού οργάνου (αποδεδειγμένη ή πιθανή) ή έναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV και της κλινικής κατάστασης του ατόμου. [‡] 95% CIs και p-value για τις διαφορές της θεραπείας 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 (απλοταυτόσημος δότης ναι ή όχι). Μια μονόπλευρη p-value $\leq 0,0249$ χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση της στατιστικής σημαντικότητας.

Προσέγγιση για τη διαχείριση τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, η αποτυχία ορίστηκε ως όλα τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή αποχώρησαν πρόωρα από την μελέτη με CMV ιαμμία από την Εβδομάδα 14 (~100 μέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT.

N=Αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ασθενών σε κάθε υποκατηγορία.

P002: Ενήλικες CMV-οροαρνητικοί λήπτες μοσχεύματος νεφρού από CMV-οροθετικό δότη [D+/R-]
Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για τη νόσο του CMV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, μη κατωτερότητας δοκιμή Φάσης 3 (P002) σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού σε υψηλό κίνδυνο [D+/R-]. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε λετερμοβίρη είτε βαλγκανσικλοβίρη. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ακυκλοβίρη. Η βαλγκανσικλοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εικονικό φάρμακο σε ακυκλοβίρη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με τη χρήση ή μη υψηλής κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής. Η λετερμοβίρη ή η βαλγκανσικλοβίρη ξεκίνησαν μεταξύ της Ημέρας 0 και της Ημέρας 7 μετά την μεταμόσχευση νεφρού και συνεχίστηκαν μέχρι την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την μεταμόσχευση. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν έως την Εβδομάδα 52 μετά την μεταμόσχευση.

Μεταξύ των 589 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 292 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 297 έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 18 έως 82 έτη), το 72% ήταν άρρενες, το 84% ήταν Λευκοί, το 2% ήταν Ασιάτες, το 9% ήταν Μαύροι, το 17% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, και το 60% έλαβε νεφρό από νεκρό δότη. Οι πιο συχνοί κύριοι λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η συγγενής κυστική νεφρική νόσος (17%), η υπέρταση (16%) και ο διαβήτης/διαβητική νεφροπάθεια (14%).

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της P002 ήταν η συχνότητα εμφάνισης της νόσου CMV (νόσος του τελικού οργάνου CMV ή σύνδρομο CMV, επιβεβαιωμένο από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης) έως την Εβδομάδα 52 μετά την μεταμόσχευση. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση OF, κατά την οποία οι ασθενείς που αποχώρησαν πρόωρα από την μελέτη για οποιονδήποτε λόγο ή έλειπαν δεδομένα στο χρονικό σημείο δεν θεωρήθηκαν αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη έδειξε μη κατωτερότητα έναντι της βαλγκανσικλοβίρης στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: P002: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού (OF προσέγγιση, FAS πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (N=289) n (%)	Βαλγκανσικλοβίρη (N=297) n (%)
CMV νόσος* έως Εβδομάδα 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Στρωματοποιημένη σταθμισμένη διαφορά θεραπείας (Λετερμοβίρη-Βαλγκανσικλοβίρη) [†] Διαφορά (95% CI)	-1,4 (-6,5, 3,8) [‡]	
* Περιστατικά νόσου CMV που επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης.		
[†] Τα CIs 95% για τις διαφορές θεραπείας στην 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 (χρήση/μη χρήση άκρως κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής).

‡ Με βάση το περιθώριο μη κατωτερότητας 10%, η λετερμοβίρη δεν είναι κατώτερη από τη βαλγκανσυκλοβίρη.

Προσέγγιση χειρισμού τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, οι συμμετέχοντες που διακόπτουν πρόωρα τη μελέτη για οποιονδήποτε λόγο δεν θεωρούνται αποτυχίες.

Σημείωση: Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της λετερμοβίρης έλαβαν ακυκλοβίρη για προφύλαξη από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) και τον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα βαλγκανσυκλοβίρης έλαβαν εικονικό φάρμακο αντί ακυκλοβίρης.

N=αριθμός ατόμων σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.

Η αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων του φύλου, της ηλικίας, της φυλής, της περιοχής, και της χρήσης/μη χρήσης ισχυρά κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά την επαγωγή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

P030: Παιδιατρικοί λήπτες αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για λοίμωξη ή νόσο από CMV σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους Δοκιμή Φάσης 2β (P030) σε παιδιατρικούς λήπτες αλλογενούς HSCT. Το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης βασίστηκε στην ηλικία, το σωματικό βάρος και τη μορφή.

Μεταξύ των 63 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, τα 8 ήταν ηλικίας 0 έως 2 ετών, τα 27 ήταν ηλικίας 2 έως 12 ετών και τα 28 ήταν 12 έως 18 ετών. Κατά την έναρξη, το 87% των ατόμων λάμβανε μυελοεκαθαριστικό σχήμα, το 67% λάμβανε κυκλοσπορίνη, και το 27% λάμβανε τακρόλιμους. Οι πιο συχνοί κύριοι λόγοι μεταμόσχευσης ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (18%) και η απλαστική αναιμία (10%) στο συνολικό πληθυσμό, και η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (37,5%) και η οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττώση (25,0%) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της P030 ήταν δευτερεύοντα και περιελάμβαναν τη συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου CMV, είτε η έναρξη του αντι-CMV PET με βάση την τεκμηριωμένη ιαιμία CMV και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Η συχνότητα της κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV ήταν 7,1% και 10,7% έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει χαρακτηριστεί έπειτα από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση. Η έκθεση στη λετερμοβίρη αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δόσοεξαρτώμενο, τόσο με από στόματος όσο και με ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μηχανισμός είναι πιθανά ο κορεσμός/αυτοαναστολή των OATP1B1/3. Η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει επίσης χαρακτηριστεί μετά από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικους λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 6) και παιδιατρικούς λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 8 και Πίνακα 9) και μετά από χορήγηση από στόματος σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού (βλ. Πίνακα 7).

Υγιή ενήλικα 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 λετερμοβίρη μία φορά ημερησίως.

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

Ενήλικοι λήπτες HSCT

Η AUC της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού από δεδομένα Φάσης 3 της P001 (βλ. Πίνακα 6). 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 6: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng•hr/ml) σε ενήλικους HSCT Λήπτες

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεση (90 % Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg ενδοφλεβίως, χωρίς κυκλοσπορίνη	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg ενδοφλεβίως, με κυκλοσπορίνη	70.300 (46.200, 106.000)
*Post-hoc προβλέψεις πληθυσμού από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, χρησιμοποιώντας δεδομένα Φάσης 3	

Ενήλικοι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Οι τιμές AUC της λετερμοβίρης αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με χρήση των δεδομένων της P002 Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 7). Η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή σε όλο το εύρος των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν στην P002.

Πίνακας 7: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng•hr/ml) σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Θεραπευτικό σχήμα	Διάμεσος (90% Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	57.700 (26.900, 135.000)
* Οι διάμεσοι και τα διαστήματα πρόγνωσης 90% βασίζονται σε προσομοιώσεις με χρήση μοντέλου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής Φάσης 3 με διατομική μεταβλητότητα. Σημείωση: Η PK της λετερμοβίρης δεν μελετήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού. Ωστόσο, η προβλεπόμενη AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι παρόμοια με το μοντέλο προβλεπόμενης AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 6).	

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η λετερμοβίρη 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 ενήλικους HSCT λήπτες, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε να είναι περίπου 35% με 480 mg μία φορά ημερησίως από στόματος λετερμοβίρη χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας εκτιμήθηκε να είναι περίπου 37%. Σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε ότι είναι περίπου 60% με 480 mg άπαξ ημερησίως από στόματος χορηγηθείσα λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη.

Επίδραση της κυκλοσπορίνης

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

Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν η λετερμοβίρη από στόματος συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της τροφής

Σε ενήλικα υγιή άτομα, η από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δισκίου 480 mg λετερμοβίρης 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}) της λετερμοβίρης. Τα δισκία λετερμοβίρης μπορούν να χορηγηθούν από στόματος με ή χωρίς τροφή όπως έγινε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από στόματος χορήγηση 240 mg εφάπαξ δόσης κοκκίων λετερμοβίρης με μαλακές τροφές (πουτίγκα ή χυμό μήλου) είχε ως αποτέλεσμα περίπου 13% και 20% αύξηση στη συνολική έκθεση (AUC) και οδήγησε σε αύξηση περίπου 25% και 33% στα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) της λετερμοβίρης. Τα κοκκία λετερμοβίρης μπορούν να χορηγηθούν με μαλακές τροφές, όπως έγινε στην παιδιατρική δοκιμή (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 ενήλικους HSCT λήπτες.

Η λετερμοβίρη δεσμεύεται εκτεταμένα (98,2 %) από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ανεξάρτητα από το εύρος συκέντρωσης (3 έως 100 mg/l) που αξιολογήθηκε, *in vitro*. Κάποιος κορεσμός παρατηρήθηκε στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Ο λόγος κατανομής της λετερμοβίρης 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, η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη συστατικών στο πλάσμα είναι η αμετάβλητη μητρική ένωση (96,6 %). Δεν ανιχνεύονται μείζονες μεταβολίτες στο πλάσμα. Η λετερμοβίρη αποβάλλεται μερικώς μέσω γλυκουρονιδίωσης που επάγεται από το UGT1A1/1A3.

Αποβολή

Η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωής για τη λετερμοβίρη είναι περίπου 12 ώρες με 480 mg ενδοφλέβιας λετερμοβίρης σε ενήλικα υγιή άτομα. Οι κύριες οδοί αποβολής της λετερμοβίρης είναι η χολική απέκκριση καθώς και η άμεση γλυκουρονιδίωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τους ηπατικούς μεταφορείς OATP1B1 και 3 ακολουθούμενη από UGT1A1/3 καταλυμένη γλυκουρονίδωση.

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

Απέκκριση

Έπειτα από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης λετερμοβίρης, 93,3 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η πλειονότητα της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης από τα ούρα ήταν αμελητέα (<2 % της δόσης).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 81 % και 4 φορές υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη σε ενήλικα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Έντονες αυξήσεις στην έκθεση στο μη προσδεδεμένο λετερμοβίρη 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

Κλινική μελέτη σε πληθυσμό με νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 115 -και 81 % υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη λόγω μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Άτομα με ESRD δεν έχουν μελετηθεί.

Μετά την μεταμόσχευση νεφρού (P002)

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC της λετερμοβίρης ήταν περίπου 12%, 27% και 35% υψηλότερη σε ενήλικα άτομα με ήπια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 60 έως λιγότερο από 90 ml/min), μέτρια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 30 έως λιγότερο από 60 ml/min) και σοβαρή (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 15 έως λιγότερο από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ενήλικα άτομα με CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 90 ml/min. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετιζόμενες.

Σωματικό βάρος

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε υγιή ενήλικα άτομα, η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται να είναι 18,7 % χαμηλότερη σε άτομα με βάρος 80-100 κιλά σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 67 κιλά. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού (P002), η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται ότι είναι 26% χαμηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν περισσότερο από 80 kg σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν λιγότερο από ή ίσα με 80 kg. Αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Φύλη

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε υγιή ενήλικα άτομα, η AUC της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης στις ενήλικες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η AUC της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT υπολογίστηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά (PK) δεδομένα από τη μελέτη P030 (βλ. Πίνακα 8 και Πίνακα 9). Οι εκθέσεις για παιδιατρικούς λήπτες HSCT σε όλες τις ζώνες σωματικού βάρους είναι εντός του εύρους των εκθέσεων που επιτυγχάνονται στις εκθέσεις αναφοράς HSCT ενηλίκων (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 8: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την από στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Από στόματος δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Δόση από στόματος, με κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	39.100 (18.700-81.300)	240 mg	49.100 (23.200-104.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	240 mg	38.900 (20.200-74.300)	120 mg	51.000 (26.600-98.200)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	120 mg	32.000 (16.700-59.300)	60 mg	41.600 (22.300-81.100)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	80 mg	30.600 (16.200-55.000)	40 mg	39.000 (20.600-72.000)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ του παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

Πίνακας 9: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Ενδοφλέβια δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Ενδοφλέβια δόση, με κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	111.000 (55.700-218.000)	240 mg	59.800 (28.400-120.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	120 mg	57.200 (29.700-113.000)	120 mg	61.100 (29.900-121.000)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	60 mg	46.000 (24.300-83.900)	60 mg	49.200 (25.800-93.800)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg	43.400 (24.300-81.000)	40 mg	45.900 (24.900-82.200)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Μη αναστρέψιμη τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε μόνο σε αρουραίους, σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) ≥ 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.

Καρκινογένεση

Μια 6-μηνη μελέτη καρκινογονικότητας στόματος σε διαγονιδιακά RasH2 (Tg.RasH2) ποντίκια δεν έδωσε ενδείξεις ογκογένεσης σχετικής με τον άνθρωπο μέχρι τις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, των 150 mg/kg/ημέρα και 300 mg/kg/ημέρα σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιγένεση

Η λετερμοβίρη δεν ήταν γονοτοξική σε μία συστοιχία *in vitro* ή *in vivo* δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης, 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 της λετερμοβίρης στη γονιμότητα των θηλέων. Σε άρρενες αρουραίους, μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος και μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ 3 -πλάσιου της AUC σε ανθρώπους στην RHD (βλ. Γενική τοξικότητα).

Σε μαϊμούδες στις οποίες χορηγήθηκε λετερμοβίρη, 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, η λετερμοβίρη 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 κολλοειδές (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη
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 προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 28x1 δισκίων σε Πολυαμιδίου/Αλουμινίου/PVC - Αλουμινίου διάτρητες μοναδιαίες κυψέλες.

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

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

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) λετερμοβίρης (letermovir).
Κάθε ml περιέχει 20 mg λετερμοβίρης.

PREVYMIS 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 480 mg (24 ml ανά φιαλίδιο) λετερμοβίρης (letermovir).
Κάθε ml περιέχει 20 mg λετερμοβίρης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23 mg (1 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο των 240 mg.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg (2 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο των 480 mg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1.800 mg υδροξυπροπυλοβεταδέξης (κυκλοδεξτρίνης) ανά φιαλίδιο των 240 mg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3.600 mg υδροξυπροπυλοβεταδέξης (κυκλοδεξτρίνης) ανά φιαλίδιο των 480 mg.

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 (στείο πυκνό διάλυμα)
Διανέγ, 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 και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 5 kg που είναι CMV οροθετικοί λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη νόσο του CMV σε CMV-οροαρνητικούς ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που έχουν λάβει ένα μόσχευμα νεφρού από ένα CMV-οροθετικό δότη [D+/R-].

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η λετερμοβίρη είναι επίσης διαθέσιμη για από στόματος χορήγηση (240 mg και 480 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, και 20 mg και 120 mg κοκκία σε φακελίσκο).

Τα δισκία λετερμοβίρης, τα κοκκία σε φακελίσκο, και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλάξιμα κατά την κρίση του γιατρού. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg κατά την εναλλαγή μεταξύ σκευασμάτων από στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή της λετερμοβίρης κοκκία σε φακελίσκο.

HSCT

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

Παρατεταμένη προφύλαξη με λετερμοβίρη πέραν των 100 ημερών μετά την HSCT μπορεί να είναι προς όφελος μερικών ασθενών σε υψηλό κίνδυνο όψιμης CMV επανενεργοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της λετερμοβίρης για περισσότερο από 200 ημέρες δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης σε ενήλικες είναι 480 mg μία φορά ημερησίως.

Προσαρμογή δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

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

Παιδιατρικοί ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg και είναι HSCT λήπτες

Οι συνιστώμενες δόσεις λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Η λετερμοβίρη πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Προσαρμογή δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η ενδοφλέβια λετερμοβίρη συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης δεν απαιτεί προσαρμογή όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.5 και 5.2).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χωρίς ή με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg

Βάρος σώματος	Ημερήσια ενδοφλέβια δόση χωρίς ή με κυκλοσπορίνη
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	120 mg
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	60 mg
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg

Μόσχευμα νεφρού

Η αγωγή με τη λετερμοβίρη θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα της μεταμόσχευσης και όχι περισσότερο από 7 μέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και να συνεχίζεται έως 200 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 480 mg μία φορά ημερησίως.

Προσαρμογή δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

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

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 της λετερμοβίρης με βάση την ηλικία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Συνδυασμένη ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερη από 50 ml/min), ή σε νέα παιδιά (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) που λαμβάνουν PREVYMIS, συσσώρευση υδροξυπροπυλοβεταδέξης μπορεί να εμφανιστεί. Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ασθενείς αυτούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εάν είναι δυνατόν, η ενδοφλέβια χορήγηση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης σε ασθενείς HSCT βάρους χαμηλότερου των 5 kg ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Καμία σύσταση σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν μπορεί να υποστηριχθεί από φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική παρέκταση (extrapolation).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Η λετερμοβίρη πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρειάζεται αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6) πριν τη χορήγηση.

Το αραιωμένο διάλυμα λετερμοβίρης 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.

Η λετερμοβίρη θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο.

Μετά την αραίωση, η λετερμοβίρη 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 ενδοφλέβιου ασκού θα πρέπει να χορηγείται.

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 η λετερμοβίρη 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 σε λήπτες HSCT

Σε μια Φάσης 3 δοκιμή (P001), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης τεκμηριώθηκαν σε HSCT 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 κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 24. Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής CMV DNA αιμίας ή νόσου, η προφύλαξη με λετερμοβίρη σταμάτησε και ξεκίνησε καθιερωμένη CMV προληπτική θεραπεία (PET) ή αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η προφύλαξη με λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη.
- 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 2 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

Η λετερμοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα CYP3A με στενά θεραπευτικά εύρη (π.χ. αλφαιτανύλη, 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 της λετερμοβίρης (βλ. παράγραφο 4.5) όπως και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης.

Η λετερμοβίρη 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.

Η λετερμοβίρη 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 2).

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 micron 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

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23 mg (ή 1 mmol) νατρίου ανά 240 mg φιαλιδίου, που ισοδυναμεί με 1,15 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg (ή 2 mmol) νατρίου ανά 480 mg φιαλιδίου, που ισοδυναμεί με 2,30 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Κυκλοδεξτρίνη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 300 mg υδροξυπροπυλοβηταδέξης (κυκλοδεξτρίνη) ανά δόση 40 mg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 450 mg υδροξυπροπυλοβηταδέξης (κυκλοδεξτρίνη) ανά δόση 60 mg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 900 mg υδροξυπροπυλοβηταδέξης (κυκλοδεξτρίνη) ανά δόση 120 mg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1.800 mg υδροξυπροπυλοβηταδέξης (κυκλοδεξτρίνης) ανά 240 mg δόση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3.600 mg υδροξυπροπυλοβηταδέξης (κυκλοδεξτρίνης) ανά 480 mg δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στην έκθεση μεταξύ διαφορετικών σχημάτων αγωγής της λετερμοβίρης

-Η εκτιμώμενη έκθεση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη εξαρτώνται από ποιο σχήμα λετερμοβίρης χρησιμοποιήθηκε και εάν ή όχι η λετερμοβίρη συνδυάστηκε με την κυκλοσπορίνη.

-Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και λετερμοβίρη μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονες ή επιπρόσθετες επιδράσεις στην συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με τη λετερμοβίρη μόνο (βλ. Πίνακα 2).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λετερμοβίρη

Οι οδοί απομάκρυνσης της λετερμοβίρης *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 της λετερμοβίρης γίνεται με την μεσολάβηση των UGT1A1 και 3. Η λετερμοβίρη 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 συγχορήγηση της λετερμοβίρης (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 στη λετερμοβίρη (βλ. Πίνακα 2).

-Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη, τη φαινυτοΐνη, την καρβαμαζεπίνη, 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 της λετερμοβίρης στο πλάσμα (λόγω της αναστολής των OATP1B1/3 ή/και της P-gp) η οποία δεν είναι κλινικά σχετική, ακολουθούμενη από κλινικά σημαντικές μειώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα (λόγω επαγωγής των P-gp/UGT) με συνεχιζόμενη συγχορήγηση ριφαμπικίνης (βλ. Πίνακα 2).

Επιπρόσθετες επιδράσεις άλλων προϊόντων στη λετερμοβίρη που είναι σχετικές όταν συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη

Αναστολείς των OATP1B1 ή 3

Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων OATP1B1/3 μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της λετερμοβίρης. Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα), η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Εάν η ενδοφλέβια λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Προσοχή συνιστάται εάν άλλοι OATP1B1/3 αναστολείς προστεθούν στη λετερμοβίρη συνδυασμένο με την κυκλοσπορίνη.

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

Αναστολείς της P-gp/BCRP

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

Επίδραση της λετερμοβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Η λετερμοβίρη 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, η λετερμοβίρη μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο πλάσμα και πιθανά τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απομακρύνονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού και της ενεργού μεταφοράς.

Το μέγεθος της επαγωγικής επίδρασης εξαρτάται από την οδό χορήγησης της λετερμοβίρης και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη. Η πλήρης επαγωγική επίδραση μπορεί να αναμένεται μετά από 10-14 ημέρες αγωγής με λετερμοβίρη. 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, η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη μπορεί να επηρεάσει την έκθεση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, της αμφοτερικίνης Β και της μικαφουγκίνης. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με από στόματος μιδαζολάμη (ενός CYP3A υποστρώματος) προκαλεί 2-3 φορές αυξημένες συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συγχορήγηση της λετερμοβίρης 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 2). Η πιμοζίδη και τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της ανασταλτικής επίδρασης του CYP3A, εξαρτάται από την οδό χορήγησης της λετερμοβίρης 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 διακοπή της λετερμοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4) όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το OATP1B1/3

Η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας των OATP1B1/3 μεταφορέων. Η χορήγηση της λετερμοβίρης μπορεί να προκαλέσει μία κλινικά σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι OATP1B1/3 υποστρώματα.

-Παραδείγματα τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, την φεξοφεναδίνη, την ρεπαγλινίδη και τη γλυβουρίδη (βλ. Πίνακα 2). Συγκρίνοντας το σχήμα της λετερμοβίρης χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη, η επίδραση είναι πιο έντονη μετά το ενδοφλέβιο παρά με την από στόματος λετερμοβίρη.

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα CYP2C9 ή/και CYP2C19

Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με την βορικοναζόλη (ένα CYP2C19 υπόστρωμα) οδήγησε σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας των CYP2C19. Το CYP2C9 πιθανά επίσης επάγεται. Η λετερμοβίρη 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 τιλιδίνη, την τολμπουταμίδη (βλ. Πίνακα 2).

Η επίδραση αναμένεται να είναι λιγότερο έντονη για την από στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη, παρά με την ενδοφλέβια λετερμοβίρη με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ή την από στόματος λετερμοβίρη με κυκλοσπορίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη 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 2). Ταυτόχρονη χρήση ρεπαγλινίδης και λετερμοβίρης με ή χωρίς κυκλοσπορίνη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr στο έντερο

Η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας της εντερικής P-gr. Η χορήγηση της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη. 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 η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας του OAT3, επομένως η λετερμοβίρη 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 σύλαστατίνη.

Γενικές πληροφορίες

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

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των γνωστών ή των δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες ενηλίκων που διεξήχθησαν με τη λετερμοβίρη ή είναι προβλεπόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με τη λετερμοβίρη (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Πίνακας 2: 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 σε ενήλικες με την από του στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη. Παρακαλώ σημειώστε ότι το δυναμικό αλληλεπίδρασης και οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με το εάν η λετερμοβίρη 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 συγχορήγηση 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 συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
Αντιβιοτικά		
ναφσιλλίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ναφσιλλίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ναφσιλλίνης δεν συνιστάται.
Αντιμυκητιασικά		
Φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ δόση)/λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση)	↔ φλουκοναζόλη AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ λετερμοβίρη 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 ↔ λετερμοβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↔ ιτρακοναζόλη AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ λετερμοβίρη 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)/ λετερμοβίρη (480 mg ημερησίως)	↔ ποσακοναζόλη AUC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
βορικοναζόλη [‡] (200 mg δύο φορές ημερησίως)/ λετερμοβίρη (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 της λετερμοβίρης, όπως και επίσης μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της λετερμοβίρης ή του ανοσοκατασταλτικού.
Αντιμυκοβακτηριδιακά		
ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται.
ριφαμπικίνη		
(600 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/ λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔λετερμοβίρη 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)	Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης μειώνουν της συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται.
(600 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ λετερμοβίρη 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)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (Αθροισμα αναστολής OATP1B1/3 ή/και P-gp και επαγωγής P-gp/UGT)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος (24 ώρες μετά την ριφαμπικίνη)) [§] / λετερμοβίρη (480 μία φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη 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: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η θειοριδαζίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της θειοριδαζίνης 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 τη λετερμοβίρη
Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης		
βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η βοσεντάνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της βοσεντάνης δεν συνιστάται.
Αντιϊικά		
ακυκλοβίρη [‡] (400 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Το St. John's wort μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και του St. John's wort αντενδείκνυται.
HIV φαρμακευτικά προϊόντα		
εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↑ ή ↓ εφαβιρένζης (αναστολή ή επαγωγή CYP2B6)	Η εφαβιρένζη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της εφαβιρένζης δεν συνιστάται.
ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, λοπιναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Αυτά τα αντιϊικά μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης		
ατορβαστατίνη [‡] (20 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 τη λετερμοβίρη [#] . Παρ' όλο που δεν μελετήθηκε, όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με την κυκλοσπορίνη, η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται.
σιμβαστατίνη πιταβαστατίνη ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ HMG-CoA αναγωγάσης (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των στατινών. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη 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)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Όταν η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη 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)/ λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ κυκλοσπορίνη AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A αναστολή)	Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1) και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
κυκλοσπορίνη (200 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ λετερμοβίρη AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 αναστολή)	Εάν η ενδοφλέβια λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, προσαρμογή δόσης δεν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
μυκοφαινόλη μοφετίλ (1 g εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (480 mg ημερησίως)	↔ μυκοφαινόλη οξύ AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ λετερμοβίρη 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)/λετερμοβίρη (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: ↔ λετερμοβίρη	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση του σιρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] . Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους συνιστάται στην έναρξη ή στη διακοπή της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης με τη λετερμοβίρη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης του σιρόλιμους για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους με την κυκλοσπορίνη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης στις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μπορεί να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (80 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ λετερμοβίρη AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Από στόματος αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) (0,03 mg)/ λεβονοργεστρέλη (LNG) [‡] (0,15 mg) εφάπαξ δόση/ λετερμοβίρη (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	Η λετερμοβίρη 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)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης. (Η καθαρή επίδραση δεν είναι γνωστή). Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Όταν η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη
γλυβουρίδη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ γλυβουρίδης (OATPB1/3 αναστολή, CYP3A αναστολή, CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γλυβουρίδης. Η συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης της γλυβουρίδης για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις.
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. επίσης γενικό κείμενο)		
καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της καρβαμαζεπίνης ή της φαινοβαρβιτάλης δεν συνιστάται.
φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↓ φαινυτοΐνης (CYP2C9/19 επαγωγή)	Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η λετερμοβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φαινυτοΐνης. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της φαινυτοΐνης δεν συνιστάται.
Από στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ βαρφαρίνης (CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης [#] . Η παρακολούθηση συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης ή του ανοσοκατασταλτικού.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
dabigatran	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ dabigatran (εντερική P-gp επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το dabigatran αντενδείκνυται.
Κατασταλτικά		
μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/ λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος) μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/ λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)	↑ μιδαζολάμη ενδοφλεβίως: 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 της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη στην κλινική δόση παρά με τη δόση που μελετήθηκε.
Αγωνιστές οπιοειδών		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
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 η λετερμοβίρη 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 και/ή παρατεταμένη καταστολή πρέπει πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της λετερμοβίρης σε συνδυασμό με την κυκλοσπορίνη και την αλφαιντανύλη ή τη φαιντανύλη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης (βλ.παράγραφο 4.4).
Αντι-αρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα		
αμιωδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αμιωδαρόνης (κυρίως CYP3A αναστολή και CYP2C8 αναστολή ή επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη [#] .
κινιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ κινιδίνης (CYP3A αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κινιδίνης. Στενή κλινική παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της λετερμοβίρης με την κινιδίνη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης [#] .
Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα		
διγοξίνη [‡] (0,5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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		

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της λετερμοβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ.παράγραφο 5.3). Η λετερμοβίρη δεν συνιστάται κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λετερμοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη 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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν την ικανότητα ενός ασθενούς να οδηγήει ή να χρησιμοποιεί μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της λετερμοβίρης βασίστηκε σε τρεις Φάσης 3 κλινικές δοκιμές.

HSCT

Στην P001, 565 ενήλικοι HSCT λήπτες έλαβαν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο έως την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση και παρακολουθήθηκαν 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 της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης ήταν: ναυτία (1,6%), έμετος (0,8%), και κοιλιακό άλγος (0,5%).

Στην P040, 218 ενήλικοι λήπτες HSCT έλαβαν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT και παρακολουθήθηκαν για ασφάλεια έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφαλείας της λετερμοβίρης όπως χαρακτηρίστηκε στην μελέτη P001.

Μόσχευμα νεφρού

Στην P002, 292 ενήλικοι λήπτες μοσχεύματος νεφρού έλαβαν λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν τη λετερμοβίρη 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 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν με τη λετερμοβίρη

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Όχι συχνές	όρεξη μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	δυσγευσία, κεφαλαλγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	ίλιγγος
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Όχι συχνές	κόπωση, οίδημα περιφερικό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση ασφάλειας της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 ετών βασίστηκε σε μια κλινική δοκιμή Φάσης 2β (P030). Στην P030, 63 λήπτες HSCT υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η ηλικιακή τους κατανομή ήταν ως εξής, ειδικότερα 28 έφηβοι, 14 παιδιά ηλικίας 7 έως 12 ετών, 13 ηλικίας 2 έως 7 ετών, και 8 ηλικίας έως 2 ετών (5 από αυτά ηλικίας κάτω του 1 έτους). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της λετερμοβίρης σε ενήλικες.

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 τη λετερμοβίρη. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 1, 86 υγιή ενήλικα άτομα έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 720 mg/ημέρα έως 1.440 mg/ημέρα της λετερμοβίρης επί ως 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 τη λετερμοβίρη. 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 της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη αναστέλλει το σύμπλοκο της DNA-τερμινάσης του CMV, η οποία είναι απαραίτητη για τη διάσπαση και το πακετάρισμα του ιικού DNA των απογόνων (viral progeny). Η λετερμοβίρη επηρεάζει τον σχηματισμό γονιδιωμάτων κατάλληλου μοναδιαίου μεγέθους και παρεμβαίνει στην ωρίμανση των ιοσωμάτων.

Αντιική δραστηριότητα

Η διάμεση τιμή EC_{50} της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη 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 την pUL51 υποκατάσταση A95V ή 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 δοκιμές (δείτε παρακάτω).

Σε κλινικές δοκιμές

Σε μία δοκιμή Φάσης 2β, η οποία αξιολόγησε δόσεις της λετερμοβίρης των 60, 120 ή 240 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο για έως 84 ημέρες σε 131 ενήλικους 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 λετερμοβίρη, 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 στη λετερμοβίρη 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 ενήλικα άτομα τα οποία έλαβαν λετερμοβίρη, 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 στη λετερμοβίρη, 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 της λετερμοβίρης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P040), πραγματοποιήθηκε ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 32 ενήλικα άτομα (ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας) που παρουσίασαν αποτυχία στην προφύλαξη ή που διέκοψαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P002), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 52 ενήλικα άτομα σε θεραπεία με λετερμοβίρη που παρουσίασαν νόσο CMV ή που αποχώρησαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 2b (P030), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 10 παιδιατρικούς συμμετέχοντες που έλαβαν λετερμοβίρη σε μια επίσκεψη για την αξιολόγηση της λοίμωξης από CMV. Συνολικά 2 υποκαταστάσεις, που σχετίζονται με την αντίσταση στη λετερμοβίρη και οι οποίες αντιστοιχούν στο pUL56, ανιχνεύθηκαν σε 2 άτομα. Ένα άτομο είχε την υποκατάσταση R369S και το άλλο άτομο είχε την υποκατάσταση C325W.

Διασταυρούμενη ανοχή

Η διασταυρούμενη ανοχή δεν είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Η λετερμοβίρη είναι πλήρως ενεργή ενάντια σε ιικούς 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 στη λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 ενήλικα υγιή άτομα. Η λετερμοβίρη δεν παρατείνει το QTc σε οποιοδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό, έπειτα από την ενδοφλέβια δόση των 960 mg με συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 2 φορές υψηλότερες από ότι με την ενδοφλέβια δόση των 480 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

P001: Προφύλαξη έως την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) μετά την HSCT

Με σκοπό να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως μία προληπτική στρατηγική για τη λοίμωξη ή τη νόσο CMV, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, 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 λετερμοβίρη 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. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης ήταν ίδια ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχόμενη παρακολούθηση μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

Τα άτομα παρακολουθήθηκαν για το CMV DNA εβδομαδιαία μέχρι την εβδομάδα 14 μετά την HSCT και έπειτα κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 24 μετά την HSCT, με έναρξη καθιερωμένης CMV προφυλακτικής θεραπείας εάν η CMV DNA αιμία θεωρούνταν κλινικά σημαντική. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

Μεταξύ των 565 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, τα 373 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη (συμπεριλαμβανομένων 99 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση) και 192 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 48 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της λετερμοβίρης ήταν 9 μέρες μετά την μεταμόσχευση. Στο τριάντα επτά τοις εκατό (37 %) των ατόμων έγινε 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 μυελοεκαθαριστικό 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 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 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 HSCT ή είχαν έλλειψη έκβασης στην Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

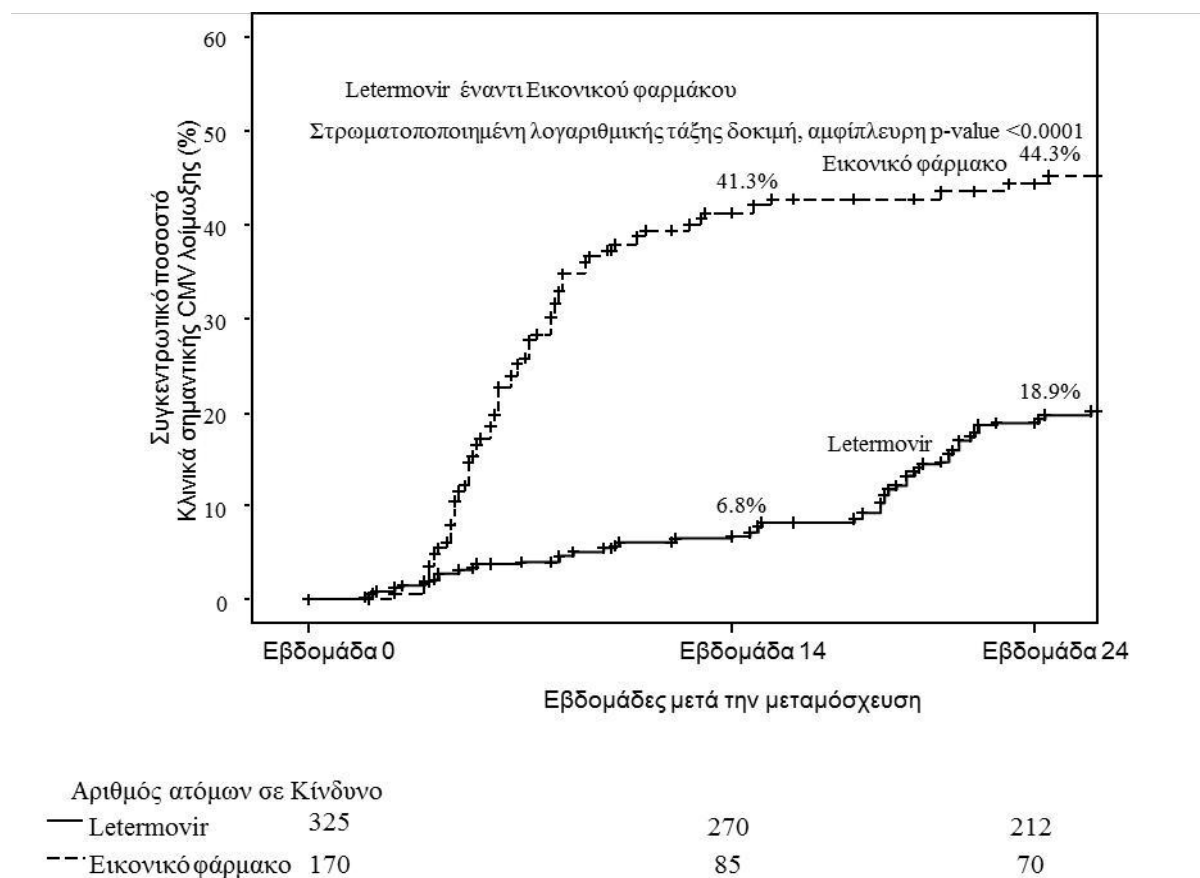
Η λετερμοβίρη έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας του -23,5 % ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value <0,0001).

Πίνακας 4: P001: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε HSCT λήπτες (NC=F Προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (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 (Λετερμοβίρη- Εικονικό φάρμακο) [§]	-23,5 (-32,5, -14,6)	
Διαφορά (95 % CI)		
p-value	< 0,0001	
[†] Οι κατηγορίες της αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεραρχία των κατηγοριών με τη σειρά που αναφέρονται. [§] 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 ≤ 0,0249 χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας. 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 την HSCT. N =αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας. n (%) = Αριθμός (επί τοις εκατό) των ατόμων σε κάθε υποκατηγορία. Σημείωση: Το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμο CMV DNA την Ημέρα 1 που ανέπτυξε κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη στην ομάδα της λετερμοβίρης ήταν 64,6 % (31/48) σε σύγκριση με 90,9 % (20/22) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η εκτιμώμενη διαφορά (95 % CI για την διαφορά) ήταν -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %, με μια ονομαστική μονόπλευρη p-value < 0,0048.		

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

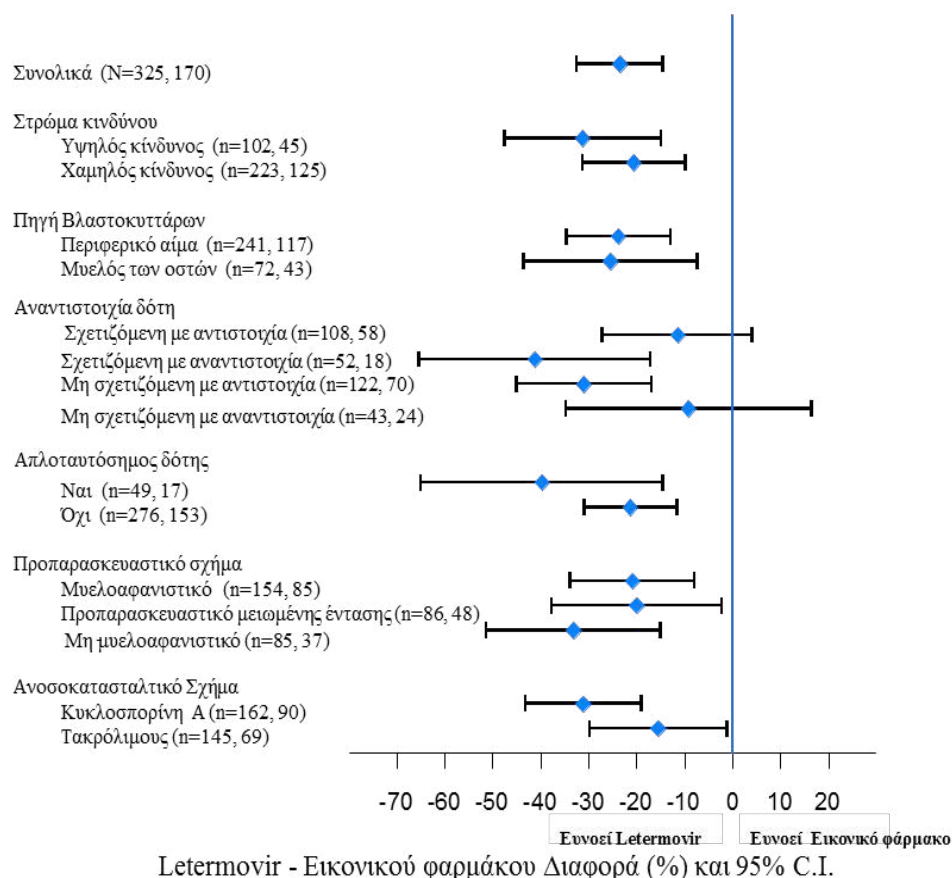
Γράφημα 1: P001: Διάγραμμα χρόνου Kaplan-Meier για την έναρξη της αντι-CMV PET ή την έναρξη της CMV νόσου τελικού οργάνου έως την Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση σε HSCT λήπτες (FAS πληθυσμός)



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

Η αποτελεσματικότητα σταθερά ευνοούσε τη λετερμοβίρη σε όλες τις υπο-ομάδες συμπεριλαμβανομένων χαμηλού και υψηλού κινδύνου για την CMV επανενεργοποίηση, προπαρασκευαστικών σχημάτων και συγχρηγομένων 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 την HSCT 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 την μεταμόσχευση ή δεν είχαν έκβαση στην Εβδομάδα 24 μετά την μεταμόσχευση προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

P040: Προφύλαξη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT

Η αποτελεσματικότητα της επέκτασης της προφύλαξης με λετερμοβίρη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT σε ασθενείς σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης 3 (P040) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] αλλογενούς HSCT. Τα επιλέξιμα άτομα που ολοκλήρωσαν την προφύλαξη με λετερμοβίρη έως ~100 ημέρες μετά την HSCT τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχή παρακολούθηση εκτός θεραπειάς έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

Μεταξύ των 218 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 144 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 74 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 20 έως 74 έτη), 62% ήταν άρρενες, 79% ήταν λευκοί, 11% ήταν Ασιάτες, 2% ήταν Μαύροι και 10% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Οι πιο συχνοί λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (42%), η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (15%) και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (11%).

Κατά την είσοδο στην μελέτη, όλα τα άτομα είχαν παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV, με το 64% να έχει δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν: Δότης HLA-σχετιζόμενος (συγγενής) με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τρεις τόπους του γονιδίου HLA: HLA-A, -B ή -DR, απλοταυτόσημος δότης, μη σχετιζόμενος δότης με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τέσσερις τόπους γονιδίου HLA: HLA-A, -B, -C και -DRB1, χρήση αίματος από τον ομφάλιο λώρο ως πηγή βλαστοκυττάρων, χρήση ex vivo μοσχευμάτων χωρίς T-κύτταρα, λήψη αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης, λήψη αλεμτουζουμάμπης, χρήση συστηματικά πρεδνιζόνης (ή ισοδύναμου) σε δόση ≥ 1 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της P040 ήταν η επίπτωση της κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου CMV, είτε η έναρξη του αντι-CMV PET με βάση την τεκμηριωμένη ιαιμία CMV και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση της Παρατηρηθείσας Αποτυχίας (OF), στην οποία τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή διέκοψαν πρόωρα τη μελέτη με ιαιμία μετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -16,1% ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value=0,0005). Η αποτελεσματικότητα ευνοούσε σταθερά τη λετερμοβίρη σε όλες τις υποομάδες με βάση τα χαρακτηριστικά του ατόμου (ηλικία, φύλο, φυλή) και τους παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV.

Πίνακας 5: P040: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες HSCT σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV (OF προσέγγιση, FAS πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (~200 ημέρες λετερμοβίρη) (N=144) n (%)	Εικονικό φάρμακο (~100 ημέρες λετερμοβίρη) (N=74) n (%)
Αποτυχίες*	4 (2,8)	14 (18,9)
Κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV έως την Εβδομάδα 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Εναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Νόσος CMV τελικού οργάνου	1 (0,7)	2 (2,7)
Διακοπή από την μελέτη με ιαιμία CMV πριν την Εβδομάδα 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Στρωματοποιημένη διαφορά αγωγής (λετερμοβίρη (~200 μέρες λετερμοβίρη)- Εικονικό φάρμακο (~100 μέρες λετερμοβίρη))[‡]		
Διαφορά (95% CI)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-value	0,0005	
* Οι κατηγορίες αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεράρχηση των κατηγοριών με τη σειρά που παρουσιάζονται.		
[†] Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV προσδιορίστηκε ως νόσος CMV τελικού οργάνου (αποδεδειγμένη ή πιθανή) ή έναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV και της κλινικής κατάστασης του ατόμου.		
[‡] Τα 95% CIs και p-value για τις διαφορές της θεραπείας 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 (απλοταυτόσημος δότης ναι ή όχι). Μια μονόπλευρη p-value $\leq 0,0249$ χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση της στατιστικής σημαντικότητας.

Προσέγγιση για τη διαχείριση τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, η αποτυχία ορίστηκε ως όλα τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή αποχώρησαν πρόωρα από την μελέτη με CMV ιαμμία από την Εβδομάδα 14 (~100 μέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT.

N=Αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.

P002: Ενήλικες CMV-οροαρνητικοί λήπτες μοσχεύματος νεφρού από CMV-οροθετικό δότη [D+/R-]
Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για τη νόσο του CMV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, μη κατωτερότητας δοκιμή Φάσης 3 (P002) σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού σε υψηλό κίνδυνο [D+/R-]. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε λετερμοβίρη είτε βαλγκανσικλοβίρη. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ακυκλοβίρη. Η βαλγκανσικλοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εικονικό φάρμακο σε ακυκλοβίρη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με τη χρήση ή μη υψηλής κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής. Η λετερμοβίρη ή η βαλγκανσικλοβίρη ξεκίνησαν μεταξύ της Ημέρας 0 και της Ημέρας 7 μετά την μεταμόσχευση νεφρού και συνεχίστηκαν έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την μεταμόσχευση. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 52 μετά την μεταμόσχευση.

Μεταξύ των 589 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 292 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 297 έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 18 έως 82 έτη), το 72% ήταν άρρενες, το 84% ήταν Λευκοί, το 2% ήταν Ασιάτες, το 9% ήταν Μαύροι, το 17% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, και το 60% έλαβε νεφρό από νεκρό δότη. Οι πιο συχνοί κύριοι λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η συγγενής κυστική νεφρική νόσος (17%), η υπέρταση (16%) και ο διαβήτης/διαβητική νεφροπάθεια (14%).

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της P002 ήταν η συχνότητα εμφάνισης της νόσου CMV (νόσος του τελικού οργάνου CMV ή σύνδρομο CMV, επιβεβαιωμένο από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης) έως την Εβδομάδα 52 μετά την μεταμόσχευση. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση OF, κατά την οποία οι ασθενείς που αποχώρησαν πρόωρα από την μελέτη για οποιονδήποτε λόγο ή έλειπαν δεδομένα στο χρονικό σημείο δεν θεωρήθηκαν αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη έδειξε μη κατωτερότητα έναντι της βαλγκανσικλοβίρης στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: P002: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού (OF προσέγγιση, FAS πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (N=289) n (%)	Βαλγκανσικλοβίρη (N=297) n (%)
CMV νόσος* έως Εβδομάδα 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Στρωματοποιημένη σταθμισμένη διαφορά θεραπείας (Λετερμοβίρη-Βαλγκανσικλοβίρη) [†] Διαφορά (95% CI)	-1,4 (-6,5, 3,8) [‡]	
* Περιστατικά νόσου CMV που επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης.		

† Τα CIs 95% για τις διαφορές θεραπείας στην 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 (χρήση/μη χρήση άκρως κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής).

‡ Με βάση ένα περιθώριο μη κατωτερότητας 10%, η λετερμοβίρη δεν είναι κατώτερη από τη βαλγκανσικλοβίρη.

Προσέγγιση χειρισμού τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, οι συμμετέχοντες που διακόπτουν πρόωρα τη μελέτη για οποιονδήποτε λόγο δεν θεωρούνται αποτυχίες.

Σημείωση: Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της λετερμοβίρης έλαβαν ακυκλοβίρη για προφύλαξη από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) και τον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της βαλγκανσικλοβίρης έλαβαν εικονικό φάρμακο αντί ακυκλοβίρης.

N=αριθμός ατόμων σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.

Η αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων του φύλου, της ηλικίας, της φυλής, της περιοχής, και της χρήσης/μη χρήσης ισχυρά κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά την επαγωγή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

P030: Παιδιατρικοί λήπτες αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για λοίμωξη ή νόσο από CMV σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους δοκιμή Φάσης 2β (P030) σε παιδιατρικούς λήπτες αλλογενούς HSCT. Το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης βασίστηκε στην ηλικία, το σωματικό βάρος και την μορφή.

Μεταξύ των 63 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 8 ήταν ηλικίας 0 έως 2 ετών, 27 ήταν ηλικίας 2 έως 12 ετών και 28 ήταν ηλικίας 12 έως 18 ετών. Κατά την έναρξη, το 87% των ατόμων λάμβανε μυελοεκαθαριστικό σχήμα, το 67% λάμβανε κυκλοσπορίνη, και το 27% λάμβανε τακρόλιμους. Οι πιο συχνόι κύριοι λόγοι μεταμόσχευσης ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (18%) και η απλαστική αναιμία (10%) στο συνολικό πληθυσμό, και η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (37,5%) και η οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττώση (25,0%) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της P030 ήταν δευτερεύοντα και περιελάμβαναν τη συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου CMV, είτε η έναρξη του αντι-CMV PET με βάση την τεκμηριωμένη CMV ιαίμια και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Η συχνότητα της κλινικά σημαντικής λοίμωξης από CMV ήταν 7,1% και 10,7% έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει χαρακτηριστεί έπειτα από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση. Η έκθεση της λετερμοβίρης αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δόσοεξαρτώμενο τόσο με από στόματος όσο και με ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μηχανισμός είναι πιθανά ο κορεσμός/αυτοαναστολή των OATP1B1/3. Η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει επίσης χαρακτηριστεί μετά από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικους λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 7) και παιδιατρικούς λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 9 και Πίνακα 10) και μετά από χορήγηση από στόματος σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού (βλ. Πίνακα 8).

Υγιή ενήλικα 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 λετερμοβίρη μία φορά ημερησίως.

Η λετερμοβίρη 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} .

Ενήλικοι λήπτες HSCT

Η AUC της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού από δεδομένα Φάσης 3 της P001 (βλ. Πίνακα 7). 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 7: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng•hr/ml) σε ενήλικους HSCT Λήπτες

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεσος (90% Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από του στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg ενδοφλεβίως, χωρίς κυκλοσπορίνη	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Από του στόματος, με κυκλοσπορίνη	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg ενδοφλεβίως, με κυκλοσπορίνη	70.300 (46.200, 106.000)
* Post-hoc προβλέψεις πληθυσμού από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, χρησιμοποιώντας δεδομένα Φάσης 3	

Ενήλικοι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Οι τιμές AUC της λετερμοβίρης αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με χρήση των δεδομένων της P002 Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 8). Η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή σε όλο το εύρος των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν στην P002.

Πίνακας 8: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng•hr/ml) σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Θεραπευτικό σχήμα	Διάμεσος (90% Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	57.700 (26.900, 135.000)
* Οι διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόγνωσης βασίζονται σε προσομοιώσεις με χρήση μοντέλου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής Φάσης 3 με διατομική μεταβλητότητα. Σημείωση: Η PK της λετερμοβίρης δεν μελετήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (IV) σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού. Ωστόσο, η προβλεπόμενη AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι παρόμοια με το μοντέλο προβλεπόμενης AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 7).	

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η λετερμοβίρη 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 ενήλικους HSCT λήπτες, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε να είναι περίπου 35 % με 480 mg μία φορά ημερησίως από στόματος λετερμοβίρη χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας εκτιμήθηκε να είναι περίπου 37 %. Σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε ότι είναι περίπου 60% με 480 mg άπαξ ημερησίως από στόματος χορηγηθείσα λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη.

Επίδραση κυκλοσπορίνης

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

Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγείται ενδοφλέβια με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, προσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση τροφής

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δισκίου λετερμοβίρης 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}) της λετερμοβίρης. Τα δισκία λετερμοβίρης μπορούν να χορηγηθούν από στόματος με ή χωρίς τροφή όπως έγινε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από στόματος χορήγηση 240 mg εφάπαξ δόσης κοκκίων λετερμοβίρης με μαλακές τροφές (πουτίγκα ή χυμό μήλου) είχε ως αποτέλεσμα περίπου 13% και 20% αύξηση στη συνολική έκθεση (AUC) και οδήγησε σε αύξηση περίπου 25% και 33% στα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) της λετερμοβίρης. Τα κοκκία λετερμοβίρης μπορούν να χορηγηθούν με μαλακές τροφές, όπως έγινε στην παιδιατρική δοκιμή (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 ενήλικους HSCT λήπτες.

Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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, η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη συστατικών στο πλάσμα είναι η αμετάβλητη μητρική ένωση (96,6 %). Δεν ανιχνεύονται μείζονες μεταβολίτες στο πλάσμα. Η λετερμοβίρη αποβάλλεται μερικώς μέσω γλυκουρονιδίωσης που επάγεται από το UGT1A1/1A3.

Αποβολή

Η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωής για τη λετερμοβίρη είναι περίπου 12 ώρες με 480 mg ενδοφλέβια λετερμοβίρης σε ενήλικα υγιή άτομα. Οι κύριες οδοί αποβολής της λετερμοβίρης είναι η χολική απέκκριση καθώς και η άμεση γλυκουρονιδίωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τους ηπατικούς μεταφορείς OATP1B1 και 3 ακολουθούμενη από UGT1A1/3 καταλυμένη γλυκουρονίδωση.

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

Απέκκριση

Έπειτα από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης λετερμοβίρης, 93,3 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η πλειονότητα της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης ήταν αμελητέα (< 2 % της δόσης).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 81 % και 4 φορές υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη σε ενήλικα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Έντονες αυξήσεις στην έκθεση στη μη προσδεδεμένη λετερμοβίρη 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

Κλινική μελέτη σε πληθυσμό με νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 115- και 81 % υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη λόγω μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Άτομα με ESRD δεν έχουν μελετηθεί.

Μετά την μεταμόσχευση νεφρού (P002)

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC της λετερμοβίρης ήταν περίπου 12%, 27% και 35% υψηλότερη σε ενήλικα άτομα με ήπια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 60 έως λιγότερο από 90 ml/min), μέτρια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 30 έως λιγότερο από 60 ml/min) και σοβαρή (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 15 έως λιγότερο από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ενήλικα άτομα με CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 90 ml/min. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετιζόμενες.

Σωματικό βάρος

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε υγιή ενήλικα άτομα, η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται να είναι 18,7 % χαμηλότερη σε άτομα με βάρος 80-100 κιλά σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 67 κιλά. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού (P002), η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται ότι είναι 26% χαμηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν περισσότερο από 80 kg σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν λιγότερο από ή ίσα με 80 kg. Αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Φυλή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε υγιή ενήλικα άτομα, η AUC της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης στις ενήλικες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η AUC της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT υπολογίστηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά δεδομένα (PK) από τη μελέτη P030 (βλ. Πίνακα 9 και Πίνακα 10). Οι εκθέσεις για παιδιατρικούς λήπτες HSCT σε όλες τις ζώνες σωματικού βάρους είναι εντός του εύρους των εκθέσεων που επιτυγχάνονται στις εκθέσεις αναφοράς HSCT ενηλίκων (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 9: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την από στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Από στόματος δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Από στόματος δόση, με κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	39.100 (18.700-81.300)	240 mg	49.100 (23.200-104.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	240 mg	38.900 (20.200-74.300)	120 mg	51.000 (26.600-98.200)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	120 mg	32.000 (16.700-59.300)	60 mg	41.600 (22.300-81.100)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	80 mg	30.600 (16.200-55.000)	40 mg	39.000 (20.600-72.000)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ του παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

Πίνακας 10: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Ενδοφλέβια δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Ενδοφλέβια δόση, με κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	111.000 (55.700-218.000)	240 mg	59.800 (28.400-120.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	120 mg	57.200 (29.700-113.000)	120 mg	61.100 (29.900-121.000)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	60 mg	46.000 (24.300-83.900)	60 mg	49.200 (25.800-93.800)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg	43.400 (24.300-81.000)	40 mg	45.900 (24.900-82.200)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

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 υδροξυπροπυλοβεταδέξη, μπορεί να προκαλέσει νεφρικά κετονόπια σε αρουραίους, όταν χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις μεγαλύτερες των 50 mg/kg/ημέρα. Η δημιουργία κενотоπίων παρατηρήθηκε στους νεφρούς αρουραίων όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως λετερμοβίρη, χορηγούμενη μαζί με 1500 mg/kg/ημέρα του εκδόχου της κυκλοδεξτρίνης, υδροξυπροπυλοβεταδέξη.

Η παρεντερική χορήγηση υδροξυπροπυλοβεταδέξης σε ≥ 2.000 mg/kg έχει συσχετιστεί με απώλεια ακοής που οφείλεται σε βλάβη στο εσωτερικό αυτί σε πολλά είδη ζώων. Συγκριτικά, η μέγιστη δόση της υδροξυπροπυλοβεταδέξης (120 mg/kg) σε ενδοφλέβια χορήγηση PREVYMIS στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD) (120 mg/kg) δεν έχει συσχετιστεί με απώλεια ακοής σε καμία μελέτη σε ζώα. Το δραστικό συστατικό, η λετερμοβίρη, δεν είναι γνωστό ότι σχετίζεται με ωτοτοξικότητα.

Καρκινογένεση

Μια 6-μηνια μελέτη καρκινογονικότητας στόματος σε διαγονιδιακά RasH2 (Tg.RasH2) ποντίκια δεν έδωσε ενδείξεις ογκογένεσης σχετικής με τον άνθρωπο μέχρι τις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, των 150 mg/kg/ημέρα και 300 mg/kg/ημέρα σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιγένεση

Η λετερμοβίρη δεν ήταν γονοτοξική σε μία συστοιχία *in vitro* ή *in vivo* δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης, 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 της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη, 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, ανασταλίνη 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, η λετερνοβίρη 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

Υδροξυπροπυλοβεταδέξη (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 αμιωδαρόνη, αμφοτερικίνη Β (λιποσωμική), αζτρεονάμη, υδροχλωρική κεφεπίμη, σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, υδροχλωρική διλτιαζέμη, φιλγραστίμη, θειική γενταμυκίνη, λεβοφλοξασίνη, λινεζολίδη, λοραζεπάμη, μιδαζολάμη HCl, υδροχλωρική μυκοφαινόλη μοφετίλ, ονδανσετρόνη, παλαιοσετρόνη.

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 ενδοφλέβιας 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: 3 χρόνια
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 αραίωση 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 προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση 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

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 αραίωση. 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 μη 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 ενδοφλέβιους 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.

Για τη δόση των **480 mg** ή των **240 mg**, προσθέστε 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 ενδοφλέβιο ασκό των 250 ml, ο οποίος περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) είτε 5 % δεξτρόζης, και να αναμειγνύεται το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Να μην ανακινείται. Εάν προστεθεί ένα φιαλίδιο σε ασκό ενδοφλέβιας αραίωσης 250 ml, τα τελικά εύρη συγκεντρώσεων της λετερμοβίρης θα είναι 0,9 mg/ml (για δόση 240 mg) και 1,8 mg/ml (για δόση 480 mg).

Για τη **δόση των 120 mg ή 60 mg**, προετοιμάστε το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σύμφωνα με τον Πίνακα 11 παρακάτω με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 5% δεξτρόζη, και αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Για τη **δόση των 40 mg**, προετοιμάστε το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σύμφωνα με τον Πίνακα 12 παρακάτω είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με 5% δεξτρόζη, και αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Πίνακας 11: Προετοιμασία ενδοφλέβιου διαλύματος PREVYMIS για δόσεις 120 mg ή 60 mg

Ενδοφλέβια δόση	Όγκος 20 mg/ml PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Τελικός όγκος έγχυσης	Τελική συγκέντρωση λετερμοβίρης
120 mg	6 ml των 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml των 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Πίνακας 12: Προετοιμασία ενδοφλέβιου διαλύματος PREVYMIS για μία δόση 40 mg

Ενδοφλέβια δόση	Όγκος 2 mg/ml PREVYMIS αραιώση (1:10)*	Τελικός όγκος έγχυσης	Τελική συγκέντρωση λετερμοβίρης
40 mg	20 ml των 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml

* Για την προετοιμασία 2 mg/ml εναιωρήματος PREVYMIS, προσθέστε 5 ml σε 20 mg/ml PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση από το φιαλίδιο των 45 ml διαλύτη (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή 5% δεξτρόζη) και αναμειξτε απαλά.

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.

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

* 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) [†] | • Νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη |
| • Ανιδουλαφουγκίνη | • Μορφίνη θεική |
| • 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 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 σιλκόνης (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

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
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο
PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 20 mg λετερμοβίρης (letermovir).

PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 120 mg λετερμοβίρης (letermovir).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φακελίσκος με κοκκία των 20 mg περιέχει 1,7 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).
Κάθε φακελίσκος με κοκκία των 120 mg περιέχει 9,9 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία σε φακελίσκο (κοκκία)

Μπεζ κοκκία κατά προσέγγιση διαμέτρου 2 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από την επανενεργοποίηση και τη νόσο του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 5 kg που είναι CMV-οροθετικοί λήπτες [R+] ενός αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Το PREVYMIS ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη νόσο του CMV σε CMV-οροαρνητικούς ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που έχουν λάβει ένα μόσχευμα νεφρού από ένα CMV-οροθετικό δότη [D+/R-].

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η λετερμοβίρη είναι επίσης διαθέσιμη ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (240 mg και 480 mg) και ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (240 mg και 480 mg).

Τα δισκία λετερμοβίρης, τα κοκκία σε φακελίσκο, και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλάξιμα κατά την κρίση του ιατρού. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg κατά την εναλλαγή μεταξύ σκευασμάτων από στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

HSCT

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

Παρατεταμένη προφύλαξη με λετερμοβίρη πέραν των 100 ημερών μετά την HSCT μπορεί να είναι προς όφελος μερικών ασθενών σε υψηλό κίνδυνο όψιμης CMV επανενεργοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της λετερμοβίρης για περισσότερο από 200 ημέρες δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 480 mg μία φορά ημερησίως η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις φακελίσκοι των 120 mg.

Προσαρμογή δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη εισαχθεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης.

Παιδιατρικοί ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Οι συνιστώμενες δόσεις της λετερμοβίρης για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Η λετερμοβίρη πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λετερμοβίρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που μπορούν να καταπιούν δισκία. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τις οδηγίες δοσολογίας της λετερμοβίρης επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Προσαρμογή δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg που είναι HSCT λήπτες

Εάν η από στόματος λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη ξεκινήσει μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να είναι η ημερήσια από στόματος δόση συγχωρηγούμενη με κυκλοσπορίνη (βλ. Πίνακα 1).

- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να είναι η ημερήσια από στόματος δόση χορηγούμενη χωρίς κυκλοσπορίνη (βλ. Πίνακα 1).
- Εάν η δόση της κυκλοσπορίνης διακοπεί προσωρινά λόγω υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λετερμοβίρης.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης σε κοκκία σε φακελίσκο χωρίς ή με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg

Βάρος σώματος	Χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη		Συγχωρηγούμενο με κυκλοσπορίνη	
	Ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός φακελίσκων λετερμοβίρης μια φορά ημερησίως	Ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός φακελίσκων λετερμοβίρης μια φορά ημερησίως
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	240 mg	Δύο φακελίσκοι 120 mg	120 mg	Ένας φακελίσκος 120 mg
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	120 mg	Ένας φακελίσκος 120 mg	60 mg	Τρεις φακελίσκοι 20 mg
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	80 mg	Τέσσερις φακελίσκοι 20 mg	40 mg	Δύο φακελίσκοι 20 mg

Μόσχευμα νεφρού

Η αγωγή με τη λετερμοβίρη θα πρέπει να ξεκινά την ημέρα της μεταμόσχευσης και όχι περισσότερο από 7 μέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και να συνεχίζεται έως 200 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Η συνιστώμενη δόση λετερμοβίρης είναι 480 mg μία φορά ημερησίως η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις φακελίσκοι των 120 mg.

Προσαρμογή δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg που είναι λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Εάν η λετερμοβίρη συγχωρηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

- Εάν η κυκλοσπορίνη εισαχθεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί στα 240 mg μία φορά ημερησίως.
- Εάν η κυκλοσπορίνη διακοπεί μετά την έναρξη της λετερμοβίρης, η επόμενη δόση της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης.

Παραλειφθείσα δόση

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λετερμοβίρης για ήπια (Child-Pugh Βαθμός A) προς μέτρια (Child-Pugh Βαθμός B) ηπατική δυσλειτουργία. Η λετερμοβίρη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Βαθμός C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνδυασμένη ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η λετερμοβίρη δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συνδυασμένη με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της λετερμοβίρης σε 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 αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ESRD.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης σε ασθενείς HSCT βάρους χαμηλότερου των 5 kg ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Καμία σύσταση σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού βάρους χαμηλότερου των 40 kg δεν μπορεί να υποστηριχθεί από φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική παρέκταση (extrapolation).

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος (με κατάποση ή μέσω σωλήνα εντερικής σίτισης).

Χορηγήστε από στόματος τα κοκκία λετερμοβίρης αναμειγμένα με 1 ως 3 κουταλάκια μαλακής τροφής ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (σωλήνα NG) ή γαστρικού σωλήνα (σωλήνα G) (βλ. παράγραφο 6.6). Μη συνθλίβετε ή μασάτε γιατί αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί. Επιπρόσθετη τροφή ή ένα γεύμα μπορεί να καταναλωθεί μετά τη χορήγηση.

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 ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

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

Όταν η λετερμοβίρη 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 σε λήπτες HSCT

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P001), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης τεκμηριώθηκαν σε HSCT ασθενείς με ένα αρνητικό αποτέλεσμα ελέγχου CMV DNA πριν την έναρξη της προφύλαξης. Το CMV DNA παρακολούθηθηκε σε εβδομαδιαία βάση μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά τη μεταμόσχευση, και ακολούθως κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 24. Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής CMV DNA αιμίας ή νόσου, η προφύλαξη με λετερμοβίρη σταμάτησε και ξεκίνησε καθιερωμένη CMV προληπτική θεραπεία (PET) ή αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η προφύλαξη με λετερμοβίρη 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 αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χρήση της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη.
- σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα του συγχρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Βλ. Πίνακα 2 για τα βήματα πρόληψης ή διαχείρισης αυτών των γνωστών ή δυνητικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η λετερμοβίρη 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 συγχρηγούμενων CYP3A υποστρωμάτων (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Η λετερμοβίρη 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 επομένως για τη βορικοναζόλη. Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας του dabigatran.

Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται μέσω των OATP1B1/3 όπως είναι πολλές από τις στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5 και Πίνακα 2).

Έκδοχα

Το PREVYMIS περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, 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 της λετερμοβίρης

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

- Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και λετερμοβίρης μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονες ή επιπρόσθετες επιδράσεις στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με τη λετερμοβίρη μόνο (βλ. Πίνακα 2).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λετερμοβίρη

Οι οδοί απομάκρυνσης της λετερμοβίρης *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 της λετερμοβίρης γίνεται με την μεσολάβηση των UGT1A1 και 3. Η λετερμοβίρη επίσης φαίνεται να υπόκειται σε P-gr και BCRP διαμεσολαβούμενη εκροή στο ήπαρ και στο έντερο (βλ. παράγραφο 5.2).

Επαγωγείς ενζύμων ή μεταφορέων που μεταβολίζουν φάρμακα

Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης (με ή χωρίς κυκλοσπορίνη) με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς των μεταφορέων (π.χ., P-gr) ή/και ενζύμα (π.χ., UGTs) δε συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη λετερμοβίρη (βλ. Πίνακα 2).

-Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη, τη φαινυτοΐνη, την καρβαμαζεπίνη, τη ριφαμπουτίνη και τη φαινοβαρβιτάλη.

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

Η συγχωρήγηση με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια αρχική αύξηση των συγκεντρώσεων της λετερμοβίρης στο πλάσμα (λόγω της αναστολής των OATP1B1/3 ή/και της P-gr) η οποία δεν είναι κλινικά σχετική, ακολουθούμενη από κλινικά σχετικές μειώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα (λόγω επαγωγής των P-gr/UGT) με συνεχιζόμενη συγχωρήγηση ριφαμπικίνης (βλ. Πίνακα 2).

Επιπρόσθετες επιδράσεις άλλων προϊόντων στη λετερμοβίρη που είναι σχετικές όταν συνδυάζεται με κυκλοσπορίνη

Αναστολείς των OATP1B1 ή 3

Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων OATP1B1/3 μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της λετερμοβίρης. Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη (έναν ισχυρό OATP1B1/3 αναστολέα), η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 5.2). Εάν η λετερμοβίρη από στόματος συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Συνιστάται προσοχή εάν άλλοι OATP1B1/3 αναστολείς προστεθούν στη λετερμοβίρη σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη.

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

Αναστολείς της P-gp/BCRP

In vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η λετερμοβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp/BCRP.

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

Επίδραση της λετερμοβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Η λετερμοβίρη 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, η λετερμοβίρη 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 λετερμοβίρης και από το εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη. Η πλήρης επαγωγική επίδραση μπορεί να αναμένεται μετά από 10-14 ημέρες θεραπείας με λετερμοβίρη. 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, η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη μπορεί να επηρεάσει την έκθεση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, της αμφοτερικίνης B και της μикаφουγκίνης. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με από στόματος μιδαζολάμη (ενός CYP3A υποστρώματος) προκαλεί 2-3 φορές αυξημένες συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συγχορήγηση της λετερμοβίρης 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 αμωδαρόνη (βλ. Πίνακα 2). Η πιμοξίδη και τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της ανασταλτικής επίδρασης του CYP3A εξαρτάται από την οδό χορήγησης της λετερμοβίρης 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 πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη και τη διακοπή της λετερμοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4) όπως επίσης και μετά την αλλαγή οδού χορήγησης της λετερμοβίρης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από το OATP1B1/3

Η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας των OATP1B1/3 μεταφορέων. Η χορήγηση της λετερμοβίρης μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινικά σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων 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 2). Συγκρίνοντας το σχήμα της λετερμοβίρης χορηγούμενο χωρίς κυκλοσπορίνη, η επίδραση είναι πιο έντονη μετά το ενδοφλέβιο παρά με την από στόματος λετερμοβίρη.

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 της λετερμοβίρης αλλάζει κατά τη διάρκεια της αγωγής με ένα OATP1B1/3 υπόστρωμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9 ή/και CYP2C19

Η συγχωρήγηση της λετερμοβίρης με τη βορικοναζόλη (ένα CYP2C19 υπόστρωμα) προκαλεί σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας του CYP2C19. Το CYP2C9 πιθανά επίσης επάγεται. Η λετερμοβίρη 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 τιλιδίνη, την τολβουταμίδη (βλ. Πίνακα 2).

Η επίδραση αναμένεται να είναι λιγότερο έντονη για την από στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη, παρά με την ενδοφλέβια λετερμοβίρη με ή χωρίς κυκλοσπορίνη, ή την από στόματος λετερμοβίρη με κυκλοσπορίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το σχήμα της λετερμοβίρης 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

Η λετερμοβίρη 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 2). Ταυτόχρονη χρήση ρεπαγλινίδης και λετερμοβίρης με ή χωρίς κυκλοσπορίνη δε συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr στο έντερο

Η λετερμοβίρη είναι ένας επαγωγέας της εντερικής P-gr. Η χορήγηση της λετερμοβίρης 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 το BCRP ή το OATP2B1

Η λετερμοβίρη είναι ένας γενικός επαγωγέας *in vivo* αλλά επίσης έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6, το UGT1A1, το 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 τη λετερμοβίρη. 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 το 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 η λετερμοβίρη είναι ένας αναστολέας του OAT3, επομένως η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη, οι δόσεις θα πρέπει να αναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με τη λετερμοβίρη. Μία αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης ή του ανοσοκατασταλτικού.

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των γνωστών ή των δυνητικά κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν με τη λετερμοβίρη ή είναι προβλεπόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν με τη λετερμοβίρη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.1 και 5.2).

Πίνακας 2: 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 σε ενήλικες με την από στόματος λετερμοβίρη χωρίς κυκλοσπορίνη. Παρακαλώ σημειώστε ότι το δυναμικό αλληλεπίδρασης και οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές ανάλογα με το εάν η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη
Αντιβιοτικά		
ναφσιλλίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ναφσιλλίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ναφσιλλίνης δε συνιστάται.
Αντιμυκητιασικά		
φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ δόση) /λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση)	↔ φλουκοναζόλη AUC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ λετερμοβίρη 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 ↔ λετερμοβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ιτρακοναζόλη (200 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↔ ιτρακοναζόλη AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ λετερμοβίρη 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)/λετερμοβίρη (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)/ λετερμοβίρη (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 πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως και επίσης μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη
ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή των P-gp/UGT)	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπουτίνης δε συνιστάται.
ριφαμπικίνη		Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης μειώνουν τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της ριφαμπικίνης δε συνιστάται.
(600 mg εφάπαξ δόση από στόματος)/λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔λετερμοβίρη 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)/ λετερμοβίρη (480 mg εφάπαξ δόση από στόματος)	↔ λετερμοβίρη 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)	
(600 mg μία φορά ημερησίως από στόματος/ λετερμοβίρη (480 mg μια φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη 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 τη ριφαμπικίνη)) [§] / λετερμοβίρη (480 μία φορά ημερησίως από στόματος)	↓ λετερμοβίρη 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: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η θειοριδαζίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της θειοριδαζίνης δε συνιστάται.
Ανταγωνιστές ενδοθελίνης		
βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η βοσεντάνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της βοσεντάνης δε 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 τη λετερμοβίρη
Αντιϊικά		
ακυκλοβίρη [‡] (400 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Το St. John's wort μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και του St. John's wort αντενδείκνυται.
HIV φαρμακευτικά προϊόντα		
εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↑ ή ↓ εφαιβιρένζης (αναστολή ή επαγωγή CYP2B6)	Η εφαιβιρένζη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της εφαιβιρένζης δε συνιστάται.
ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, λοπιναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Αυτά τα αντιϊικά μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης με αυτά τα αντιϊικά δε 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 τη λετερμοβίρη
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης		
ατορβαστατίνη [‡] (20 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg ημερησίως όταν συγχορηγείται με τη λετερμοβίρη [#] . Παρ' όλο που δεν μελετήθηκε, όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με την κυκλοσπορίνη, η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται..
σιμβαστατίνη πιταβαστατίνη ροσουβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αναστολέων της HMG- CoA αναγωγάσης (CYP3A, OATP1B1/3 αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των στατινών. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται με τη λετερμοβίρη μόνο. Όταν η λετερμοβίρη 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)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Όταν η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, η πραβαστατίνη δε 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)/ λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ κυκλοσπορίνη AUC 1,66 (1,51, 1,82) C _{max} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A αναστολή)	Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η δόση της λετερμοβίρης θα πρέπει να μειωθεί σε 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1) και παιδιατρικούς ασθενείς <u>βάρους τουλάχιστον 30 kg</u> (βλ. παραγραφο 4.2). Εάν η λετερμοβίρη από

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
κυκλοσπορίνη (200 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (240 mg ημερησίως)	↑ λετερμοβίρη AUC 2,11 (1,97, 2,26) C _{max} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 αναστολή)	στόματος συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2). Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
μυκοφαινόλη μοφετίλ (1 g εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (480 mg ημερησίως)	↔ μυκοφαινόλη οξύ AUC 1,08 (0,97, 1,20) C _{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ λετερμοβίρη 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)/ λετερμοβίρη (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: ↔ λετερμοβίρη	Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής, όταν αλλάζει η οδός χορήγησης της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της λετερμοβίρης και η δόση του σιρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] . Συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους συνιστάται στην έναρξη ή στη διακοπή της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης με τη λετερμοβίρη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης του σιρόλιμους για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους με την κυκλοσπορίνη. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης στις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μπορεί να είναι μεγαλύτερο από ότι με τη λετερμοβίρη μόνο.
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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 της λετερμοβίρης, και στη διακοπή της

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (80 mg δύο φορές ημερησίως)	↔ λετερμοβίρη AUC 1,02 (0,97, 1,07) C _{max} 0,92 (0,84, 1,00)	λετερμοβίρης και η δόση του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα [#] .
Από στόματος αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) (0,03 mg)/ λεβονοργεστρέλη (LNG) [‡] (0,15 mg) εφάπαξ δόση/ λετερμοβίρη (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	Η λετερμοβίρη 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)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης. (Η καθαρή επίδραση δεν είναι γνωστή). Ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ρεπαγλινίδης αναμένεται να αυξηθούν λόγω της επιπρόσθετης αναστολής του OATP1B από την κυκλοσπορίνη. Η ταυτόχρονη χρήση δε 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 τη λετερμοβίρη
γλυβουρίδη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ γλυβουρίδης (OATP1B1/3 αναστολή, CYP3A αναστολή, CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γλυβουρίδης. Η συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της λετερμοβίρης. Όταν η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες συνταγογράφησης της γλυβουρίδης για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις.
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. επίσης γενικό κείμενο)		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της καρβαμαζεπίνης ή της φαινοβαρβιτάλης δε συνιστάται.
φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT) ↓ φαινυτοΐνης (CYP2C9/19 επαγωγή)	Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η λετερμοβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φαινυτοΐνης. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της φαινυτοΐνης δε συνιστάται.
Από στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ βαρφαρίνης (CYP2C9 επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης [#] . Η παρακολούθηση συνιστάται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λετερμοβίρης, όπως επίσης και μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της λετερμοβίρης ή του ανοσοκατασταλτικού.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
dabigatran	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ dabigatran (εντερική P-gp επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το dabigatran αντενδείκνυται.
Κατασταλτικά		
μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως)/ λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος) μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση από στόματος) / λετερμοβίρη (240 mg μία φορά ημερησίως από στόματος)	↑ μιδαζολάμη ενδοφλεβίως: 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 της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη στην κλινική δόση παρά με τη δόση που μελετήθηκε.
Αγωνιστές οπιοειδών		

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
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 η λετερμοβίρη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, το μέγεθος της αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των CYP3A μεταβολιζόμενων οπιοειδών μπορεί να είναι μεγαλύτερο. Στενή κλινική παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή και/ή παρατεταμένη καταστολή πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της λετερμοβίρης σε συνδυασμό με την κυκλοσπορίνη και την αλφαιντανύλη ή τη φαιντανύλη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης (βλ. παράγραφο 4.4).
Αντι-αρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα		
αμιωδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ αμιωδαρόνης (κυρίως CYP3A αναστολή και CYP2C8 αναστολή ή επαγωγή)	Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη [#] .
κινιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↑ κινιδίνης (CYP3A αναστολή)	Η λετερμοβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κινιδίνης. Στενή κλινική παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της λετερμοβίρης με την κινιδίνη. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης [#] .
Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα		
διγοξίνη [‡] (0,5 mg εφάπαξ δόση)/ λετερμοβίρη (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		

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Επίδραση στη συγκέντρωση [†] μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λετερμοβίρη
ομεπραζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ ομεπραζόλη (επαγωγή του CYP2C19) Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↔ λετερμοβίρη	Η λετερμοβίρη 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: ↔ λετερμοβίρη	Η λετερμοβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των CYP2C19 υποστρωμάτων στο πλάσμα. Κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.
Παράγοντες προαγωγής εγρήγορσης		
μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. Αναμένεται: ↓ λετερμοβίρη (επαγωγή P-gp/UGT)	Η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λετερμοβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετερμοβίρης και της μοδαφινίλης δε συνιστάται.
* Αυτός ο πίνακας δεν είναι πλήρης. [†] ↓ =μείωση, ↑ =αύξηση ↔ = κλινικά μη σημαντική αλλαγή [‡] Μονόδρομη μελέτη αλληλεπίδρασης η οποία αξιολογεί την επίδραση της λετερμοβίρης στο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. [§] Αυτά τα δεδομένα είναι αποτέλεσμα επίδρασης της ριφαμπικίνης στη λετερμοβίρη 24 ώρες μετά την τελική δόση ριφαμπικίνης. [#] Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Η λετερμοβίρη δε συνιστάται κατά την κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λετερμοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της λετερμοβίρης 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 τη λετερμοβίρη, 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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη, 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 της λετερμοβίρης βασίστηκε σε τρεις Φάσης 3 κλινικές δοκιμές.

HSCT

Στην P001, 565 HSCT ενήλικες λήπτες έλαβαν λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης ήταν: ναυτία (1,6%), έμετος (0,8%), και κοιλιακό άλγος (0,5%).

Στην P040, 218 ενήλικες λήπτες HSCT έλαβαν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT και παρακολούθηθηκαν για ασφάλεια έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφαλείας της λετερμοβίρης όπως χαρακτηρίστηκε στην μελέτη P001.

Μόσχευμα νεφρού

Στην P002, 292 ενήλικοι λήπτες μοσχεύματος νεφρού έλαβαν λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν τη λετερμοβίρη 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 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν με τη λετερμοβίρη

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</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>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>	
Όχι συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
<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	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</i>	
Όχι συχνές	κόπωση, οίδημα περιφερικό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση ασφάλειας της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως και την ηλικία των 18 ετών βασίστηκε σε μια κλινική δοκιμή Φάσης 2β (P030). Στην P030, 63 λήπτες HSCT υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετερμοβίρη έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η ηλικιακή τους κατανομή ήταν ως εξής, ειδικότερα 28 έφηβοι, 14 παιδιά ηλικίας 7 έως 12 ετών, 13 ηλικίας 2 έως 7 ετών, και 8 ηλικίας έως 2 ετών (5 από αυτά ηλικίας κάτω του 1 έτους). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες της λετερμοβίρης σε ενήλικες.

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 τη λετερμοβίρη. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 1, 86 υγιή ενήλικα άτομα έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 720 mg/ημέρα έως 1.440 mg/ημέρα λετερμοβίρη 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 τη λετερμοβίρη. 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 της λετερμοβίρης από τη συστηματική κυκλοφορία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η λετερμοβίρη αναστέλει το σύμπλοκο της DNA τερμινάσης του CMV η οποία είναι απαραίτητη για τη διάσπαση και το πακετάρισμα του ιικού DNA των απογόνων (viral progeny). Η λετερμοβίρη επηρεάζει τον σχηματισμό γονιδιωμάτων κατάλληλου μοναδιαίου μεγέθους και παρεμβαίνει στην ωρίμανση των ιοσωμάτων.

Αντιική δραστηριότητα

Η διάμεση τιμή EC₅₀ της λετερμοβίρης 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 στη λετερμοβίρη 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 την pUL51 υποκατάσταση A95V ή 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 του ιού αναφοράς. Μερικές από αυτές τις υποκαταστάσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αποτυχία στην προφύλαξη σε κλινικές δοκιμές (δείτε παρακάτω).

Σε κλινικές δοκιμές

Σε μία δοκιμή Φάσης 2β, η οποία αξιολόγησε δόσεις της λετερμοβίρης των 60, 120, ή 240 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο για έως 84 ημέρες σε 131 ενήλικους 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 λετερμοβίρη 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 στη λετερμοβίρη 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 ενήλικα άτομα τα οποία έλαβαν λετερμοβίρη, 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 στη λετερμοβίρη, 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 της λετερμοβίρης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P040), πραγματοποιήθηκε ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 32 ενήλικα άτομα (ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας) που παρουσίασαν αποτυχία στην προφύλαξη ή που διέκοψαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 3 (P002), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 52 ενήλικα άτομα σε θεραπεία με λετερμοβίρη που παρουσίασαν νόσο CMV ή που αποχώρησαν νωρίς με CMV ιαμμία. Δεν ανιχνεύθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στη λετερμοβίρη πάνω από το επικυρωμένο όριο 5% της ανάλυσης.

Σε μια δοκιμή Φάσης 2b (P030), διεξήχθη ανάλυση αλληλουχίας DNA ολόκληρων κωδικοποιών περιοχών των UL51, UL56 και UL89 σε δείγματα που ελήφθησαν από 10 παιδιατρικά άτομα που έλαβαν λετερμοβίρη σε μια επίσκεψη για την αξιολόγηση της λοίμωξης από CMV. Συνολικά 2 υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στη λετερμοβίρη και οι δύο αντιστοιχούν στο pUL56 ανιχνεύθηκαν σε 2 άτομα. Ένα άτομο είχε την υποκατάσταση R369S και το άλλο άτομο είχε την υποκατάσταση C325W.

Διασταυρούμενη ανοτοχή

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

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

P001: Προφύλαξη έως την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) μετά την HSCT

Με σκοπό να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως μία προληπτική στρατηγική για τη λοίμωξη ή τη νόσο CMV, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης 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 λετερμοβίρη 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. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε μέχρι την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε είτε από στόματος είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης ήταν ίδια ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχόμενη παρακολούθηση μέχρι την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

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

Μεταξύ των 565 ατόμων που έλαβαν αγωγή, τα 373 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη (συμπεριλαμβανομένων 99 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση) και 192 άτομα έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 48 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία ενδοφλέβια δόση). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της λετερμοβίρης ήταν 9 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Στο τριάντα επτά τοις εκατό (37%) των ατόμων έγινε 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 μυελοεκαθαριστικό 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 στο 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 σχετικός (συγγενής) με 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 Τ-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 προληπτική θεραπεία (PET) ή την εμφάνιση CMV νόσου τελικού οργάνου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση Μη-Ολοκλήρωση=Αποτυχία (NC=F), σύμφωνα με την οποία τα άτομα που αποχώρησαν από τη μελέτη πριν την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT ή είχαν έλλειψη έκβασης την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, προσμετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Η εκτιμώμενη διαφορά αγωγής του -23,5% ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value < 0,0001).

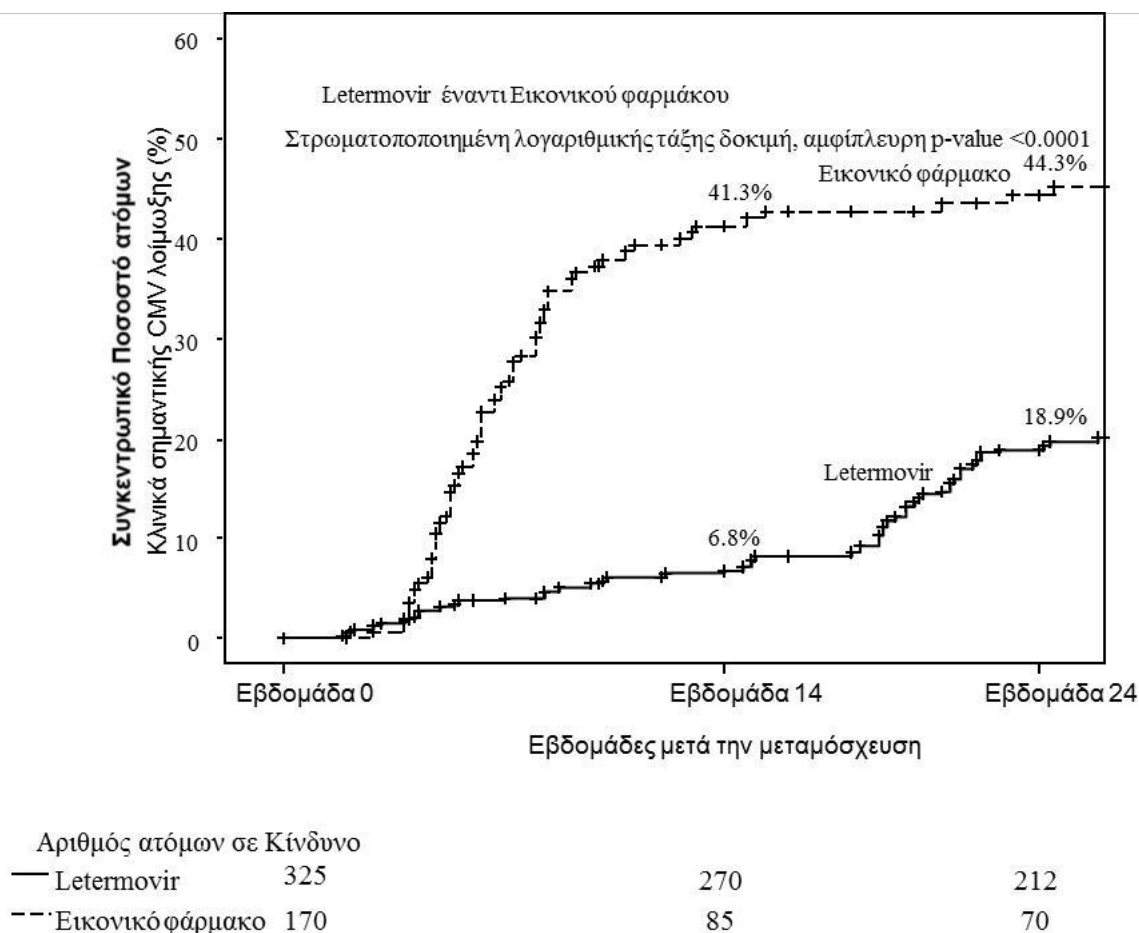
Πίνακας 4: P001: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε HSCT λήπτες (NC=F Προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (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 DNAαιμία 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 (Λετερμοβίρη- Εικονικό φάρμακο) [§]		
Διαφορά (95 % CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-value	< 0,0001	
[†] Οι κατηγορίες της αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεράρχηση των κατηγοριών με τη σειρά που αναφέρονται. [§] 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 ≤0,0249 χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας. 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 την HSCT. N =αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας. n (%) = Αριθμός (επί τοις εκατό) των ατόμων σε κάθε υποκατηγορία. Σημείωση: Το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμο CMV DNA την Ημέρα 1 που ανέπτυξε κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη στην ομάδα της λετερμοβίρης ήταν 64,6% (31/48) σε σύγκριση με 90,9% (20/22) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η εκτιμώμενη διαφορά (95 % CI για την διαφορά) ήταν -26,1 % (-45,9%, -6,3%, με μια ονομαστική μονόπλευρη p-value < 0,0048.		

Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με CMV DNAαιμία μετά την Εβδομάδα 14 από την HSCT μεταξύ των ατόμων που έλαβαν αγωγή με λετερμοβίρη, περιελάμβαναν υψηλό κίνδυνο για επανενεργοποίηση

CMV κατά την έναρξη, έχοντας GVHD, και χρήση κορτικοστεροειδών, και CMV αρνητικό ορότυπο δότη.

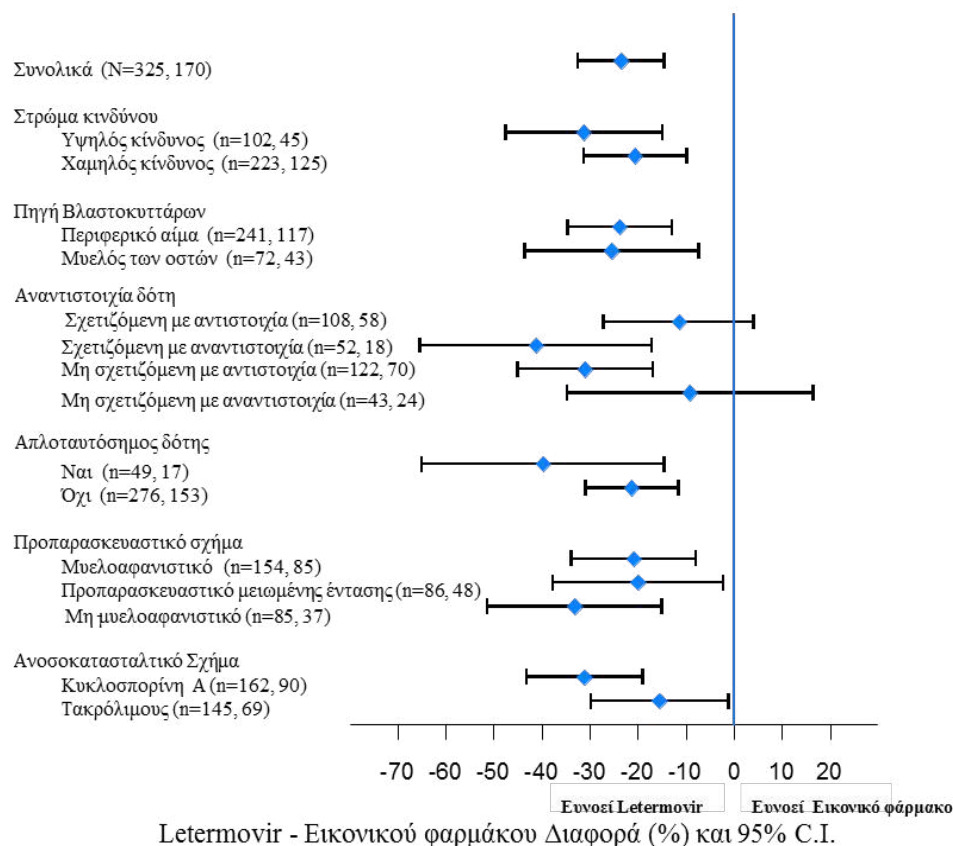
Γράφημα 1: P001: Διάγραμμα χρόνου Kaplan-Meier για την έναρξη της αντι-CMV PET ή την έναρξη της νόσου τελικού οργάνου CMV έως την Εβδομάδα 24 μετά τη μεταμόσχευση σε HSCT λήπτες (FAS πληθυσμός)



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

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

Γράφημα 2: P001: Διάγραμμα «δάσος» του ποσοστού των ατόμων που ξεκίνησαν αντι-CMV PET ή με νόσο τελικού οργάνου CMV έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT 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.

P040: Προφύλαξη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT

Η αποτελεσματικότητα της επέκτασης της προφύλαξης με λετερμοβίρη από την Εβδομάδα 14 (~100 ημέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT σε ασθενείς σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης 3 (P040) σε ενήλικες CMV-οροθετικούς λήπτες [R+] αλλογενούς HSCT. Τα επιλέξιμα άτομα που ολοκλήρωσαν την προφύλαξη με λετερμοβίρη έως ~100 ημέρες μετά την HSCT τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν λετερμοβίρη ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 14 έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συνεχή παρακολούθηση εκτός θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 μετά την HSCT.

Μεταξύ των 218 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 144 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 74 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 20 έως 74 έτη), 62% ήταν άρρενες, 79% ήταν λευκοί, 11% ήταν Ασιάτες, 2% ήταν Μαύροι, και 10% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Οι πιο συχνόι λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (42%), η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (15%) και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (11%).

Κατά την είσοδο στη μελέτη, όλα τα άτομα είχαν παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV, με το 64% να έχει δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου

περιελάμβαναν: Δότης HLA-σχετικός (συγγενής) με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τρεις τύπους του γονιδίου HLA: HLA-A, -B ή -DR, απλοταυτόσημος δότης, μη σχετιζόμενος δότης με τουλάχιστον μία αναντιστοιχία σε έναν από τους ακόλουθους τέσσερις τύπους γονιδίου HLA: HLA-A, -B, -C και -DRB1, χρήση αίματος από τον ομφάλιο λώρο ως πηγή βλαστοκυττάρων, χρήση ex vivo μοσχευμάτων χωρίς T-κύτταρα, λήψη αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης, λήψη αλεμτουζουμάμπης, χρήση συστηματικά πρεδνιζόνης (ή ισοδύναμου) σε δόση ≥ 1 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της P040 ήταν η επίπτωση της κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 28 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου CMV, είτε η έναρξη του αντι-CMV PET με βάση την τεκμηριωμένη ιαμμία CMV και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση της Παρατηρηθείσας Αποτυχίας (OF), στην οποία τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή διέκοψαν πρόωρα την μελέτη με ιαμμία μετρήθηκαν ως αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -16,1% ήταν στατιστικά σημαντική (μονόπλευρη p-value=0,0005). Η αποτελεσματικότητα ευνοούσε σταθερά τη λετερμοβίρη σε όλες τις υποομάδες με βάση τα χαρακτηριστικά του ατόμου (ηλικία, φύλο, φυλή) και παράγοντες κινδύνου για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV.

Πίνακας 5: P040: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες HSCT σε κίνδυνο για όψιμη λοίμωξη και νόσο CMV (OF προσέγγιση, FAS Πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (~200 ημέρες λετερμοβίρη) (N=144) n (%)	Εικονικό φάρμακο (~100 ημέρες λετερμοβίρη) (N=74) n (%)
Αποτυχίες*	4 (2,8)	14 (18,9)
Κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV έως την Εβδομάδα 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Εναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Νόσος CMV τελικού οργάνου	1 (0,7)	2 (2,7)
Διακοπή από την μελέτη με ιαιμία CMV πριν την Εβδομάδα 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Στρωματοποιημένη διαφορά αγωγής (λετερμοβίρη (~200 μέρες λετερμοβίρη)- Εικονικό φάρμακο (~100 μέρες λετερμοβίρη))[‡]		
Διαφορά (95% CI)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-value	0,0005	

* Οι κατηγορίες αποτυχίας είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και βασίζονται στην ιεράρχηση των κατηγοριών με τη σειρά που παρουσιάζονται.

[†] Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV προσδιορίστηκε ως η νόσος CMV τελικού οργάνου (αποδεδειγμένη ή πιθανή) ή έναρξη PET βάσει τεκμηριωμένης ιαιμίας CMV και της κλινικής κατάστασης του ατόμου.

[‡] 95% CIs και p-value για τις διαφορές της θεραπείας 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 (απλοταυτόσημος δότης ναι ή όχι). Μια μονόπλευρη p-value $\leq 0,0249$ χρησιμοποιήθηκε για τη δήλωση της στατιστικής σημαντικότητας.

Προσέγγιση για τη διαχείριση τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, η αποτυχία ορίστηκε ως όλα τα άτομα που ανέπτυξαν κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ή αποχώρησαν πρόωρα από τη μελέτη με CMV ιαίμα από την Εβδομάδα 14 (~100 μέρες) έως την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά την HSCT.

N=Αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ασθενών σε κάθε υποκατηγορία.

P002: Ενήλικες CMV-οροαρνητικοί λήπτες μοσχεύματος νεφρού από CMV-οροθετικό δότη [D+/R-]
Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για τη νόσο του CMV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, μη κατωτερότητας δοκιμή Φάσης 3 (P002) σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού σε υψηλό κίνδυνο [D+/R-]. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε λετερμοβίρη είτε βαλγκανσικλοβίρη. Η λετερμοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ακυκλοβίρη. Η βαλγκανσικλοβίρη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εικονικό φάρμακο σε ακυκλοβίρη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με τη χρήση ή μη υψηλής κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής. Η λετερμοβίρη ή η βαλγκανσικλοβίρη ξεκίνησαν μεταξύ της Ημέρας 0 και της Ημέρας 7 μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και συνεχίστηκαν μέχρι την Εβδομάδα 28 (~200 ημέρες) μετά τη μεταμόσχευση. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν έως την Εβδομάδα 52 μετά τη μεταμόσχευση.

Μεταξύ των 589 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, 292 άτομα έλαβαν λετερμοβίρη και 297 έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 18 έως 82 έτη), το 72% ήταν άρρενες, το 84% ήταν Λευκοί, το 2% ήταν Ασιάτες, το 9% ήταν Μαύροι, το 17% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, και το 60% έλαβε νεφρό από νεκρό δότη. Οι πιο συχνοί κύριοι λόγοι για μεταμόσχευση ήταν η συγγενής κυστική νεφρική νόσος (17%), η υπέρταση (16%) και ο διαβήτης/διαβητική νεφροπάθεια (14%).

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της P002 ήταν η συχνότητα εμφάνισης της νόσου CMV (νόσος του τελικού οργάνου CMV ή σύνδρομο CMV, επιβεβαιωμένο από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης) έως την Εβδομάδα 52 μετά τη μεταμόσχευση. Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση OF, κατά την οποία άτομα που αποχώρησαν πρόωρα από τη μελέτη για οποιονδήποτε λόγο ή έλειπαν δεδομένα στο χρονικό σημείο δε θεωρήθηκαν αποτυχίες.

Η λετερμοβίρη κατέδειξε μη κατωτερότητα έναντι της βαλγκανσικλοβίρης στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: P002: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού (OF προσέγγιση, FAS πληθυσμός)

Παράμετρος	Λετερμοβίρη (N=289) n (%)	Βαλγκανσικλοβίρη (N=297) n (%)
CMV νόσος* έως Εβδομάδα 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Στρωματοποιημένη σταθμισμένη διαφορά θεραπείας (Λετερμοβίρη-Βαλγκανσικλοβίρη) [†] Διαφορά (95% CI)	-1,4 (-6,5, 3,8) [‡]	
* Περιστατικά νόσου CMV που επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης.		
[†] Τα CIs 95% για τις διαφορές θεραπείας στην 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 (χρήση/μη χρήση άκρως κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά τη διάρκεια της επαγωγής).

‡ Με βάση το περιθώριο μη κατωτερότητας 10%, η λετερμοβίρη δεν είναι κατώτερη από τη βαλγκανσυκλοβίρη.

Προσέγγιση χειρισμού τιμών που λείπουν: Προσέγγιση Παρατηρούμενης Αποτυχίας (OF). Με την προσέγγιση OF, οι συμμετέχοντες που διακόπτουν πρόωρα την μελέτη για οποιονδήποτε λόγο δε θεωρούνται αποτυχίες.

Σημείωση: Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της λετερμοβίρης έλαβαν ακυκλοβίρη για προφύλαξη από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) και τον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα βαλγκανσυκλοβίρης έλαβαν εικονικό φάρμακο αντί ακυκλοβίρης.

N=αριθμός ατόμων σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

n (%)=Αριθμός (ποσοστό) ατόμων σε κάθε υποκατηγορία.

Η αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων του φύλου, της ηλικίας, της φυλής, της περιοχής, και της χρήσης/μη χρήσης ισχυρά κυτταρολυτικής, αντι-λεμφοκυτταρικής ανοσοθεραπείας κατά την επαγωγή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

P030: Παιδιατρικοί λήπτες αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Για να αξιολογηθεί η προφύλαξη με λετερμοβίρη ως προληπτική στρατηγική για λοίμωξη ή νόσο από CMV σε παιδιατρικούς λήπτες, η αποτελεσματικότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους Δοκιμή Φάσης 2β (P030) σε παιδιατρικούς λήπτες αλλογενούς HSCT. Το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε μετά την HSCT (Ημέρα 0-28 μετά την HSCT) και συνεχίστηκε έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT. Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε είτε από το στόμα είτε ενδοφλέβια. Η δόση της λετερμοβίρης βασίστηκε στην ηλικία, το σωματικό βάρος και την μορφή.

Μεταξύ των 63 ατόμων που έλαβαν θεραπεία, τα 8 ήταν ηλικίας 0 έως κάτω των 2 ετών, τα 27 ήταν ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών και τα 28 ήταν 12 έως κάτω των 18 ετών. Κατά την έναρξη, το 87% των ατόμων λάμβανε μυελοεκαθαριστικό σχήμα, το 67% λάμβανε κυκλοσπορίνη, και το 27% λάμβανε τακρόλιμους. Οι πιο συχνόι κύριοι λόγοι μεταμόσχευσης ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (18%) και η απλαστική αναιμία (10%) στο συνολικό πληθυσμό, και η συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (37,5%) και η οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση (25,0%) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας του P030 ήταν δευτερεύοντα και περιελάμβαναν τη συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής λοίμωξης CMV έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και έως την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT. Η κλινικά σημαντική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως η εμφάνιση είτε της νόσου του τελικού οργάνου του CMV, είτε η έναρξη του PET αντι-CMV με βάση την τεκμηριωμένη ιαιμία του CMV και την κλινική κατάσταση του ατόμου. Η συχνότητα της κλινικά σημαντικής λοίμωξης από CMV ήταν 7,1% και 10,7% έως την Εβδομάδα 14 μετά την HSCT και την Εβδομάδα 24 μετά την HSCT, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει χαρακτηριστεί έπειτα από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση. Η έκθεση στη λετερμοβίρη αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δόσοεξαρτώμενο, τόσο με από στόματος όσο και με ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μηχανισμός είναι πιθανά ο κορεσμός/αυτοαναστολή των OATP1B1/3. Η φαρμακοκινητική της λετερμοβίρης έχει επίσης χαρακτηριστεί μετά από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικους λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 7) και παιδιατρικούς λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 9 και Πίνακα 10) και μετά από χορήγηση από στόματος σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού (βλ. Πίνακα 8).

Υγιή ενήλικα 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 λετερμοβίρη μία φορά ημερησίως.

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

Ενήλικοι λήπτες HSCT

Η AUC της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού από δεδομένα Φάσης 3 της P001 (βλ. Πίνακα 7). 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 7: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng·hr/ml) σε ενήλικους HSCT Λήπτες

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεση (90% Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg ενδοφλεβίως, χωρίς κυκλοσπορίνη	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg ενδοφλεβίως, με κυκλοσπορίνη	70.300 (46.200, 106.000)
*Post-hoc προβλέψεις πληθυσμού από τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, χρησιμοποιώντας δεδομένα Φάσης 3	

Ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Οι τιμές AUC της λετερμοβίρης αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με χρήση των δεδομένων της P002 Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 8). Η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή σε όλο το εύρος των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν στην P002.

Πίνακας 8: Τιμές AUC της λετερμοβίρης (ng·hr/ml) σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος νεφρού

Θεραπευτικό Σχήμα	Διάμεσος (90% Διάστημα Πρόγνωσης)*
480 mg Από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg Από στόματος, με κυκλοσπορίνη	57.700 (26.900, 135.000)
* Οι διάμεσοι και τα διαστήματα πρόγνωσης 90% βασίζονται σε προσομοιώσεις με χρήση μοντέλου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (ΦΚ) Φάσης 3 με διατομική μεταβλητότητα. Σημείωση: Η ΦΚ της λετερμοβίρης δε μελετήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού. Ωστόσο, η προβλεπόμενη AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι παρόμοια με το μοντέλο προβλεπόμενης AUC μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε λήπτες HSCT (βλ. Πίνακα 7).	

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η λετερμοβίρη 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 ενήλικους HSCT λήπτες, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης εκτιμήθηκε να είναι περίπου 35% με 480 mg μία φορά ημερησίως από στόματος λετερμοβίρη χορηγούμενη χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας εκτιμήθηκε να είναι περίπου 37%. Σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού, η βιοδιαθεσιμότητα της λετερμοβίρης αξιολογήθηκε ότι είναι περίπου 60% με 480 mg άπαξ ημερησίως από στόματος χορηγηθείσας λετερμοβίρης χωρίς κυκλοσπορίνη.

Επίδραση της κυκλοσπορίνης

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

Εάν η λετερμοβίρη συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη, η συνιστώμενη δόση της λετερμοβίρης είναι 240 mg μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν η λετερμοβίρη από στόματος συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg, η δόση πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της τροφής

Σε ενήλικα υγιή άτομα, η από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 480 mg λετερμοβίρης 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}) της λετερμοβίρης. Η λετερμοβίρη μπορεί να χορηγηθεί από στόματος με ή χωρίς τροφή όπως έγινε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από στόματος χορήγηση 240 mg εφάπαξ δόσης κοκκίων λετερμοβίρης με μαλακές τροφές (πουτίγκα ή πολτό μήλου) είχε ως αποτέλεσμα περίπου 13% και 20% αύξηση στη συνολική έκθεση (AUC) και οδήγησε σε αύξηση περίπου 25% και 33% στα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) της λετερμοβίρης. Τα κοκκία λετερμοβίρης μπορούν να χορηγηθούν με μαλακές τροφές, όπως έχει γίνει στην παιδιατρική δοκιμή (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 ενήλικους HSCT λήπτες.

Η λετερμοβίρη 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 της λετερμοβίρης 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, η λετερμοβίρη κατανέμεται στα όργανα και στους ιστούς με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα, στον χοληδόχο πόρο και στο ήπαρ και χαμηλές συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωής για τη λετερμοβίρη είναι περίπου 12 ώρες με 480 mg ενδοφλέβια λετερμοβίρης σε ενήλικα υγιή άτομα. Οι κύριες οδοί αποβολής της λετερμοβίρης είναι η χολική απέκκριση καθώς και η άμεση γλυκουρονιδίωση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τους ηπατικούς μεταφορείς OATP1B1 και 3 ακολουθούμενη από UGT1A1/3 καταλυμένη γλυκουρονίδωση.

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

Απέκκριση

Έπειτα από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης λετερμοβίρης, 93,3 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η πλειονότητα της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης από τα ούρα ήταν αμελητέα (<2 % της δόσης).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 81% και 4-φορές υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη σε ενήλικα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Έντονες αυξήσεις στην έκθεση στη μη προσδεδεμένη λετερμοβίρη 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

Κλινική μελέτη σε πληθυσμό με νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC της μη προσδεδεμένης λετερμοβίρης ήταν περίπου 115- και 81% υψηλότερη σε ενήλικα 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 ενήλικα υγιή άτομα. Οι μεταβολές στην έκθεση στη λετερμοβίρη λόγω μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Άτομα με ESRD δεν έχουν μελετηθεί.

Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (P002)

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC της λετερμοβίρης ήταν περίπου 12%, 27% και 35% υψηλότερη σε ενήλικα άτομα με ήπια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 60 έως λιγότερο από 90 ml/min), μέτρια (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 30 έως λιγότερο από 60 mL/min) και σοβαρή (CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 15 έως λιγότερο από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ενήλικα άτομα με CrCl μεγαλύτερη ή ίση με 90 ml/min. Αυτές οι αλλαγές δε θεωρούνται κλινικά σχετιζόμενες.

Σωματικό βάρος

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικα υγιή άτομα, η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται να είναι 18,7% χαμηλότερη σε άτομα με βάρος 80-100 κιλά σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 67 κιλά. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικους λήπτες μοσχεύματος νεφρού (P002), η AUC της λετερμοβίρης εκτιμάται ότι είναι 26% χαμηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν περισσότερο από 80 kg σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν λιγότερο από ή ίσα με 80 kg. Αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Φυλή

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικα υγιή άτομα, η AUC της λετερμοβίρης 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 της λετερμοβίρης στις ενήλικες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η AUC της λετερμοβίρης σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη μελέτη P030 (βλ. Πίνακα 9 και Πίνακα 10). Οι εκθέσεις σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT σε όλες τις ζώνες σωματικού βάρους είναι εντός του εύρους των εκθέσεων που επιτυγχάνονται στις εκθέσεις αναφοράς HSCT ενηλίκων (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 9: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την από στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Από στόματος δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Δόση από στόματος, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	39.100 (18.700-81.300)	240 mg	49.100 (23.200-104.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	240 mg	38.900 (20.200-74.300)	120 mg	51.000 (26.600-98.200)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	120 mg	32.000 (16.700-59.300)	60 mg	41.600 (22.300-81.100)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	80 mg	30.600 (16.200-55.000)	40 mg	39.000 (20.600-72.000)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ του παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

Πίνακας 10: Τιμές λετερμοβίρης AUC (ng•hr/ml) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιατρικούς λήπτες HSCT

Βάρος σώματος	Ενδοφλέβια δόση, χωρίς κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*	Ενδοφλέβια δόση, με κυκλοσπορίνη	Διάμεσος (90% διάστημα πρόβλεψης)*
30 kg και άνω	480 mg	111.000 (55.700-218.000)	240 mg	59.800 (28.400-120.000)
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	120 mg	57.200 (29.700-113.000)	120 mg	61.100 (29.900-121.000)
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	60 mg	46.000 (24.300-83.900)	60 mg	49.200 (25.800-93.800)
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg	43.400 (24.300-81.000)	40 mg	45.900 (24.900-82.200)
* Διάμεσοι και 90% διαστήματα πρόβλεψης που βασίζονται σε προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν το μοντέλο ΦΚ παιδιατρικού πληθυσμού HSCT με διατομική μεταβλητότητα.				

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Μη αναστρέψιμη τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε μόνο σε αρουραίους, σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) ≥ 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 επιδιδυμιδών. 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.

Καρκινογένεση

Μια 6-μηνη μελέτη καρκινογονικότητας στόματος σε διαγονιδιακά RasH2 (Tg.RasH2) ποντίκια δεν έδωσε ενδείξεις ογκογένεσης σχετικής με τον άνθρωπο μέχρι τις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, των 150 mg/kg/ημέρα και 300 mg/kg/ημέρα σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιογένεση

Η λετερμοβίρη δεν ήταν γονοτοξική 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 αρουαίο, δεν υπήρχαν επιδράσεις της λετερμοβίρης στη γονιμότητα των θηλέων. Σε άρρενες αρουραίους, μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος και μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ 3 -πλάσιου της AUC σε ανθρώπους στην RHD (βλ. Γενική τοξικότητα).

Σε μαϊμούδες στις οποίες χορηγήθηκε λετερμοβίρη, 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 εμβρυϊκό 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 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, η λετερμοβίρη 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

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Ποβιδόνη (E1201)
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

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 φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελίσκοι που αποτελούνται από Πολυαιθυλένιο τερεφθαλικό (PET)/Φύλλου Αλουμινίου/Γραμμικό χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LLDPE). Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

Προετοιμασία

Τα κοκκία PREVYMIS χορηγούνται από στόματος αναμεμειγμένα με μαλακό φαγητό ή μέσω ρινογαστρικού (NG tube) σωλήνα ή γαστρικού σωλήνα (G tube).

Παρασκευή και χορήγηση αναμειγνύοντας με μαλακή τροφή

Βλ. **Οδηγίες Χρήσης** για λεπτομέρειες πάνω στην προετοιμασία και τη χορήγηση των κοκκίων PREVYMIS αναμεμειγμένων με μαλακό φαγητό.

- Μη συνθλίβετε ή μασάτε τα κοκκία PREVYMIS.
- Πασπαλίζουμε τα κοκκία PREVYMIS πάνω σε 1 ως 3 κουταλάκια του γλυκού μαλακό φαγητό που είναι σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Μη χρησιμοποιείτε ζεστό φαγητό. Παραδείγματα μαλακών τροφίμων περιλαμβάνουν πολτό μήλου ή γιαούρτι.
- Αναμίξτε τα κοκκία PREVYMIS με μαλακό φαγητό.
- Χορηγήστε ολόκληρο το μείγμα μέσα σε 10 λεπτά από την ανάμειξη των κοκκίων PREVYMIS με μαλακό φαγητό.

Προετοιμασία και χορήγηση μέσω ρινογαστρικού (NG) σωλήνα ή γαστρικού σωλήνα (G)

Βλ. **Οδηγίες Χρήσης**, Πίνακας 11 (NG σωλήνας) και Πίνακας 12 (G σωλήνας) για λεπτομέρειες πάνω στην προετοιμασία και τη χορήγηση των κοκκίων PREVYMIS μέσω NG σωλήνα ή G σωλήνα.

- Ρίξτε τον αρχικό όγκο υγρού (γάλα, χυμό μήλου, παρασκεύασμα ή νερό) σε θερμοκρασία δωματίου σε ένα κύπελλο φαρμάκου χρησιμοποιώντας τη σύριγγα. Μην αναμιγνύετε τα κοκκία PREVYMIS με νερό όταν χορηγούνται μέσω γαστρικού σωλήνα (G tube). Μην αναμιγνύετε τα κοκκία PREVYMIS με ζεστό ή κρύο (παγωμένο) υγρό.
- Ρίξτε τα κοκκία PREVYMIS στο υγρό στο κύπελλο φαρμάκου.
- Περιμένετε 10 λεπτά. Μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε το κύπελλο φαρμάκου. Τα κοκκία PREVYMIS δε θα διαλυθούν αλλά θα διασκορπιστούν ή θα διαλυθούν.
- Ανακατέψτε το μείγμα με τη σύριγγα. Χορηγήστε ολόκληρο το μείγμα χρησιμοποιώντας τη σύριγγα και το NG σωλήνα ή G σωλήνα.
- Ρίξτε τον όγκο έκπλυσης υγρού σε θερμοκρασία δωματίου (γάλα, χυμό μήλου, παρασκεύασμα ή νερό) στο φλιτζάνι φαρμάκου χρησιμοποιώντας τη σύριγγα. Μην ξεπλένετε το κύπελλο φαρμάκου με νερό κατά τη χορήγηση PREVYMIS μέσω σωλήνα G.
- Ανακατέψτε το μείγμα με τη σύριγγα. Χορηγήστε ολόκληρο το μείγμα έκπλυσης χρησιμοποιώντας τη σύριγγα και τον σωλήνα NG ή τον σωλήνα G.
- Ξεπλύντε τον σωλήνα NG ή τον σωλήνα G με τον όγκο νερού που προτείνει ο παρασκευαστής.

Πίνακας 11: Συστάσεις για τη χορήγηση των κοκκίων PREVYMIS σε φακελίσκο μέσω NG σωλήνα

Δόση	NG σωλήνας*	Τύπος υγρού	Τύπος σύριγγας†	Δοχείο ανάμειξης	Αρχικός όγκος (ml)	Όγκος έκπλυσης (ml)
120 mg ως 480 mg	Οποιοσδήποτε ≥ 8 Fr NG σωλήνας	Γάλα, χυμός μήλου, παρασκεύασμα, ή νερό	Κατάλληλου μεγέθους ENFit ή σύριγγα με μύτη καθετήρα	Κύπελλο φαρμάκου	15	15
40 mg ως 80 mg	5 Fr PUR NG σωλήνας ή Οποιοσδήποτε ≥ 6 Fr NG σωλήνας				3	2

* Fr = French, PUR = polyurethane

† Με ENFit σύριγγα, ένας σωλήνας φαρμάκου (μεγάλης οπής) χρειάζεται για την αναρρόφηση του μείγματος από το κύπελλο φαρμάκου.

Πίνακας 12: Συστάσεις για τη χορήγηση των κοκκίων PREVYMIS σε φακελίσκο μέσω G σωλήνα

Δόση	G σωλήνας*	Τύπος υγρού	Τύπος σύριγγας †	Δοχείο ανάμειξης	Αρχικός όγκος (ml)	Όγκος έκπλυσης (mL)
120 mg ως 480 mg	Οποιοσδήποτε G σωλήνα	Γάλα, χυμός μήλου, παρασκεύασμα, ή νερό	Κατάλληλου μεγέθους ENFit ή σύριγγα με μύτη καθετήρα	Κύπελλο φαρμάκου	15	15
40 mg ως 80 mg	Οποιοσδήποτε 12 Fr G σωλήνα				3	2

* Fr = French

† Με σύριγγα ENFit, χρειάζεται ένας σωλήνας φαρμάκου (μεγάλης οπής) για να βοηθήσει την αναρρόφηση του μείγματος από το κύπελλο φαρμάκου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιανουαρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- 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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: 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/EK 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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. 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

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28x1 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 δισκία

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 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

Κυψέλη (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. ΑΛΛΑ 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

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28x1 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 δισκία

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 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

Κυψέλη (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. ΆΛΛΑ 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

Επισημάνση 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
Ietermovir
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**

Επισημάνση 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

Ietermovir

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 20 mg κοκκία σε φακελίσκο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 20 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελίσκο

30 φακελίσκοι

5. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών και τις οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

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**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/1/17/1245/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PREVYMIS 20 mg κοκκία

**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**

Φακελίσκος για 20 mg κοκκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 20 mg κοκκία
letermovir

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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 120 mg κοκκία σε φακελίσκο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο
letermovir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 120 mg letermovir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελίσκο

30 φακελίσκοι

5. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών και τις οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

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

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/1/17/1245/006

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PREVYMIS 120 mg κοκκία

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**

Φακελίσκος για κοκκία 120 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREVYMIS 120 mg κοκκία
letermovir

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

λετερμοβίρη (letermovir)

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 ποια 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. Περιεχόμενα 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 τη δραστική ουσία λετερμοβίρη.

Το PREVYMIS είναι ένα φάρμακο για:

- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 15 kg που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών).
- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν πρόσφατα μια μεταμόσχευση νεφρού.

Αυτό το φάρμακο βοηθά στο να σταματήσετε να αρρωσταίνετε από τον CMV («κυτταρομεγαλοϊός»).

Ο CMV είναι ένας ιός. Ο CMV δεν βλάπτει τους περισσότερους ανθρώπους. Εντούτοις, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αδύναμο μετά από την λήψη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων ή μοσχεύματος νεφρού, 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 στη λετερμοβίρη 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 αισθάνεστε καλά ή έχετε πυρετό. Το φάρμακο ή η δόση σας 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 φαρμάκων:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους
- βορικοναζόλη

Παιδιά και έφηβοι

Το PREVYMIS δεν είναι για χρήση σε παιδιά βάρους χαμηλότερου των 5 kg που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών) ή παιδιά βάρους χαμηλότερου των 40 kg που είχαν μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτές τις ομάδες.

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:»).

Υπάρχουν μερικά επιπλέον φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να πάρετε** με το PREVYMIS και κυκλοσπορίνη (δείτε τον κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Εάν παίρνετε το PREVYMIS με κυκλοσπορίνη, μην πάρετε τα ακόλουθα 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:

- αλφαιντανύλη - για σοβαρό πόνο
- φαιντανύλη - 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, ριφαμικίνη - για μυκοβακτηριακές μολύνσεις
- θειοριδαζίνη - για ψυχιατρικές διαταραχές
- βοσεντάνη - για υψηλή αρτηριακή πίεση των αγγείων στους πνεύμονες
- εφαιβιρένζη, 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 δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. 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 τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο θηλασμός δε 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 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 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 δόση σας του PREVYMIS εξαρτάται από το βάρος σας και επίσης από το εάν παίρνετε κυκλοσπορίνη. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσα δισκία να πάρετε.

- Να λαμβάνετε το PREVYMIS σύμφωνα με τις οδηγίες μία φορά την ημέρα.
- Να παίρνετε το PREVYMIS την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Να το λαμβάνετε με ή χωρίς τροφή.

Οι συνιστώμενες από στόματος δόσεις του PREVYMIS παρέχονται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Οι συνιστώμενες δόσεις PREVYMIS επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χωρίς κυκλοσπορίνη

Βάρος	PREVYMIS ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός δισκίων PREVYMIS μια φορά ημερησίως
30 kg και άνω	480 mg	Ένα δισκίο 480 mg ή Δύο δισκία 240 mg
15 kg ως λιγότερο από 30 kg	240 mg	Ένα δισκίο 240 mg

Πίνακας 2: Οι συνιστώμενες δόσεις PREVYMIS επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με κυκλοσπορίνη

Βάρος	PREVYMIS ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός δισκίων PREVYMIS μια φορά ημερησίως
30 kg και άνω	240 mg	Ένα δισκίο 240 mg
15 kg ως λιγότερο από 30 kg	120 mg	Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του PREVYMIS κοκκία σε φακελίσκο

Πώς να το παίρνετε

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Μη σπάτε, συνθλίβετε, ή μασάτε το δισκίο γιατί αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί.

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 την λήψη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων ή μοσχεύματος νεφρού.

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 (π.χ. αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων)
- 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 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 φάρμακο αυτό 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 απορρίμματα. 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 η λετερμοβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 240 mg λετερμοβίρης ή 480 mg λετερμοβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου

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

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (μόνο για τα δισκία των 480 mg) (E172), κηρός καρναούβης (E903). Βλ. παράγραφο 2 «Το PREVYMIS περιέχει λακτόζη» και «Το PREVYMIS περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του PREVYMIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

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

Τα 28x1 δισκία είναι συσκευασμένα σε κουτί που περιέχει Πολυαμιδίου/Αλουμινίου /PVC-Αλουμινίου διάτρητες μοναδιαίες κυψέλες(σύνολο 28 δισκίων).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

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
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

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: <https://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
λετερμοβίρη (letermovir)

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 ποια 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. Περιεχόμενα 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 λετερμοβίρη.

Το PREVYMIS είναι ένα φάρμακο για:

- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 5 kg που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών).
- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Αυτό το φάρμακο βοηθά στο να σταματήσετε να αρρωσταίνετε από τον CMV («κυτταρομεγαλοϊός»).

Ο CMV είναι ένας ιός. Ο CMV δεν βλάπτει τους περισσότερους ανθρώπους. Εντούτοις, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αδύναμο μετά από την λήψη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων ή μοσχεύματος νεφρού, 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 στη λετερμοβίρη 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 αισθάνεστε καλά ή έχετε πυρετό. Το φάρμακο ή η δόση σας 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 φαρμάκων:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους
- βορικοναζόλη

Παιδιά και έφηβοι

Το PREVYMIS δεν είναι για χρήση σε παιδιά βάρους χαμηλότερου των 5 kg που είχαν μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών) ή σε παιδιά βάρους χαμηλότερου των 40 kg που είχαν μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτές τις ομάδες.

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:»).

Υπάρχουν μερικά επιπλέον φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να πάρετε** με το PREVYMIS και κυκλοσπορίνη (δείτε τον κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Εάν παίρνετε το PREVYMIS με κυκλοσπορίνη, μην πάρετε τα ακόλουθα 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:

- αλφαιντανύλη - για σοβαρό πόνο
- φαιντανύλη - 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, ριφαμικίνη - για μυκοβακτηριακές μολύνσεις

- θειοριδαζίνη - για ψυχιατρικές διαταραχές
- βοσεντάνη - για υψηλή αρτηριακή πίεση των αγγείων στους πνεύμονες
- εφαιβιρένζη, 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 δε 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 τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο θηλασμός δε 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 διαιτητικής 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 διαιτητικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το PREVYMIS περιέχει κυκλοδεξτρίνη

Κάθε δόση 40 mg αυτού του φαρμάκου περιέχει 300 mg κυκλοδεξτρίνης.

Κάθε δόση 60 mg αυτού του φαρμάκου περιέχει 450 mg κυκλοδεξτρίνης.

Κάθε δόση 120 mg αυτού του φαρμάκου περιέχει 900 mg κυκλοδεξτρίνης.

Κάθε δόση των 240 mg αυτού του φαρμάκου περιέχει 1.800 mg κυκλοδεξτρίνης.

Κάθε δόση των 480 mg 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 δόση του PREVYMIS εξαρτάται από το βάρος σας και από το εάν παίρνετε επίσης κυκλοσπορίνη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση του PREVYMIS.

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.

Οι συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις του PREVYMIS παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Η συνιστώμενη δόση του PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χωρίς ή με κυκλοσπορίνη

Βάρος	Ημερήσια ενδοφλέβια δόση χωρίς κυκλοσπορίνη	Ημερήσια ενδοφλέβια δόση με κυκλοσπορίνη
30 kg και άνω	480 mg	240 mg
Βάρος	Ημερήσια ενδοφλέβια δόση χωρίς ή με κυκλοσπορίνη	
15 kg έως λιγότερο από 30 kg	120 mg	
7,5 kg έως λιγότερο από 15 kg	60 mg	
5 kg έως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg	

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 (π.χ. αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων)
- μυικοί 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 θερμοκρασίας 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 απορρίμματα. 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 η λετερμοβίρη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 240 mg ή 480 mg λετερμοβίρης. Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg.

Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυπροπυλοβεταδέξη (κυκλοδεξτρίνη), νάτριο χλωριούχο, νατρίου υδροξείδιο (E524), ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το PREVYMIS περιέχει νάτριο» και «Το PREVYMIS περιέχει κυκλοδεξτρίνη».

Εμφάνιση του PREVYMIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το PREVYMIS 240 mg και 480 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα) 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 διανυγή, γυάλινα φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο είναι συσκευασμένο σε ένα κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

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
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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: <https://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 χρησιμοποιήσιμη ποσότητα 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 χρήση.

- 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 ενδοφλέβιους 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.
- Για **δόση 480 mg ή 240 mg**, 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 ενδοφλέβιο ασκό των 250 ml, ο οποίος περιέχει είτε 0,9 % χλωριούχου νατρίου ή 5 % δεξτρόζης, και αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε. Εάν προστεθεί ένα φιαλίδιο σε έναν ενδοφλέβιο ασκό αραιωτικού 250 ml, το τελικό εύρος συγκέντρωσης της λετερνοβίρης θα είναι 0,9 mg/ml (για δόση 240 mg) και 1,8 mg/ml (για δόση 480 mg).
Για δόση **120 mg ή 60 mg**, παρασκευάστε το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 παρακάτω σε χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή 5% δεξτρόζη, και αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.
Για δόση **40 mg**, παρασκευάστε το PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σύμφωνα με τον Πίνακα 2 παρακάτω σε χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή 5% δεξτρόζη και αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.

Πίνακας 1: Παρασκευή ενδοφλέβιου διαλύματος PREVYMIS για δόσεις 120 mg ή 60 mg

Ενδοφλέβια δόση	Όγκος 20 mg/ml PREVYMIS πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Τελικός όγκος έγχυσης	Τελική συγκέντρωση λετερνοβίρης
120 mg	6 ml των 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml των 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Πίνακας 2: Παρασκευή ενδοφλέβιου διαλύματος PREVYMIS για δόση 40 mg

Ενδοφλέβια δόση	Όγκος 2 mg/ml PREVYMIS αραιώσης (1:10)*	Τελικός όγκος έγχυσης	Τελική συγκέντρωση λετερνοβίρης
40 mg	20 ml των 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml

* Για την παρασκευή εναιωρήματος PREVYMIS 2 mg/ml, προσθέστε 5 ml από 20 mg/ml PREVYMIS πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση από το φιαλίδιο σε 45 ml αραιωτικού μέσου (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή 5% δεξτρόζη) και αναμειξτε απαλά.

- 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. Απορρίψτε εάν το αραιωμένο διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει άλλη ύλη εκτός από μερικά μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια.

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.
- 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 ενδοφλέβιου 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 αμπικιλίνης | • Φλουκοναζόλη |
| • Άλας νατρίου αμπικιλίνης/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 B (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 B (λιπιδικό σύμπλοκο) είναι συμβατή με το PREVYMIS. Εντούτοις, η Αμφοτερικίνη B (λιποσωμική) είναι μη συμβατή (βλ. παράγραφο 6.2).

Συμβατοί ενδοφλέβιοι ασκοί και υλικά σετ έγχυσης

Το PREVYMIS είναι συμβατό με τους ακόλουθους ενδοφλέβιους ασκούς και υλικά σετ έγχυσης. Οποιοσδήποτε ενδοφλέβιος ασκός ή υλικά σετ 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 μυκοφαινόλη μοφετίλ, ονδανσετρόνη, παλονοσετρόνη.

Μη συμβατοί ασκοί ενδοφλέβιων και υλικά σετ έγχυσης

Το PREVYMIS είναι μη συμβατό με διαιθυλεξυλ φθαλικούς πλαστικοποιητές (DEHP) και ενδοφλέβια σετ χορήγησης που περιέχουν πολυουρεθάνιο.

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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο
PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο
λετερμοβίρη (letermovir)

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 ποια 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. Περιεχόμενα 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 τη δραστική ουσία λετερμοβίρη.

Το PREVYMIS είναι ένα φάρμακο για:

- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 5 kg που είχαν πρόσφατα μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών).
- ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν πρόσφατα μια μεταμόσχευση νεφρού.

Αυτό το φάρμακο βοηθά στο να σταματήσετε να αρρωσταίνετε από τον CMV («κυτταρομεγαλοϊό»).

Ο CMV είναι ένας ιός. Ο CMV δε βλάπτει τους περισσότερους ανθρώπους. Εντούτοις, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αδύναμο μετά από τη λήψη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων ή μοσχεύματος νεφρού, 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 στη λετερμοβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα:
 - ο πιμοζίδη - χρησιμοποιείται για το σύνδρομο Tourette
 - ο αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (όπως η εργοταμίνη και η διυδροεργοταμίνη) - χρησιμοποιούνται για πονοκεφάλους ημικρανίας.
- εάν παίρνετε το ακόλουθο φυτικό προϊόν:
 - ο St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Μην πάρετε 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 φαρμάκων:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους
- βορικοναζόλη

Παιδιά και έφηβοι

Το PREVYMIS δεν είναι για χρήση σε παιδιά βάρους χαμηλότερου των 5 kg που είχαν μία μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (μυελού των οστών) ή σε παιδιά βάρους χαμηλότερου των 40 kg που είχαν μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό ισχύει επειδή το PREVYMIS δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτές τις ομάδες.

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 (βλ. κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Μην πάρετε το PREVYMIS εάν:»).

Υπάρχουν μερικά επιπλέον φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να πάρετε** με το PREVYMIS και την κυκλοσπορίνη (βλ. κατάλογο κάτω από την παράγραφο «Εάν παίρνετε το PREVYMIS με κυκλοσπορίνη, μην πάρετε τα ακόλουθα 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:

- αλφαιντανύλη - για σοβαρό πόνο
- φαιντανύλη - 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

- ναφαιλλίνη - για βακτηριακές μολύνσεις
- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη - για μυκοβακτηριακές μολύνσεις
- θειοριδαζίνη - για ψυχιατρικές διαταραχές
- βοσεντάνη - για υψηλή αρτηριακή πίεση των αγγείων στους πνεύμονες
- εφαιβιρένζη, 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. Το PREVYMIS δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό ισχύει επειδή δεν έχει μελετηθεί κατά την κύηση και δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS μπορεί να βλάψει το μωρό σας ενώ είστε έγκυος.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο θηλασμός δε συνιστάται ενώ λαμβάνεται το PREVYMIS. Αυτό ισχύει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το PREVYMIS απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σας και μπορεί να 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 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 φακελίσκο, 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 δόση σας του PREVYMIS εξαρτάται από το βάρος σας και από το εάν παίρνετε επίσης κυκλοσπορίνη. Ο γιατρός σας θα σας πει τον αριθμό των φακελίσκων που πρέπει να πάρετε.

- Να παίρνετε το PREVYMIS σύμφωνα με τις οδηγίες μία φορά την ημέρα.

Η συνιστώμενη από στόματος δόση PREVYMIS παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Οι συνιστώμενες δόσεις PREVYMIS κοκκίων σε φακελίσκο χωρίς κυκλοσπορίνη

Βάρος	PREVYMIS ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός φακελίσκων PREVYMIS μία φορά ημερησίως
30 kg και άνω	480 mg	Τέσσερις φακελίσκοι των 120 mg
15 kg ως λιγότερο από 30 kg	240 mg	Δύο φακελίσκοι των 120 mg
7,5 kg ως λιγότερο από 15 kg	120 mg	Ένας φακελίσκοι των 120 mg

5 kg ως λιγότερο από 7,5 kg	80 mg	Τέσσερις φακελίσκοι των 20 mg
-----------------------------	-------	-------------------------------

Πίνακας 2: Οι συνιστώμενες δόσεις PREVYMIS κοκκίων σε φακελίσκο με κυκλοσπορίνη

Βάρος	PREVYMIS ημερήσια από στόματος δόση	Αριθμός φακελίσκων PREVYMIS μία φορά ημερησίως
30 kg και άνω	240 mg	Δύο φακελίσκοι των 120 mg
15 kg ως λιγότερο από 30 kg	120 mg	Ένας φακελίσκοι των 120 mg
7,5 kg ως λιγότερο από 15 kg	60 mg	Τρεις φακελίσκοι των 20 mg
5 kg ως λιγότερο από 7,5 kg	40 mg	Δύο φακελίσκοι των 20 mg

Πώς να το παίρνετε

- Βλέπε τις **Οδηγίες Χρήσης** για τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και λήψης μιας δόσης PREVYMIS. Φυλάξτε τις Οδηγίες Χρήσης και ακολουθήστε τις κάθε φορά που προετοιμάζετε και παίρνετε το φάρμακο.
- Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο λήψης του PREVYMIS.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREVYMIS από την κανονική, επικοινωνήστε με 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 αμέσως 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 παραλείψετε μια δόση, δεν πάρετε την πλήρη δόση, ή φτύσετε λίγη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Εάν δεν είστε σίγουροι τι να κάνετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το PREVYMIS

Μη σταματήσετε να παίρνετε το PREVYMIS, χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας πρώτα. Μη ξεμείνετε από PREVYMIS. Αυτό θα δώσει στο φάρμακο την καλύτερη ευκαιρία να σας προστατεύσει από το να αρρωστήσετε από τον CMV μετά από τη λήψη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων ή μοσχεύματος νεφρού.

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, φαγούρα, οίδημα
- απώλεια όρεξης

- μεταβολές στη γεύση
- πονοκέφαλος
- αίσθηση σαν να περιστρέφεστε (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιά
- μη φυσιολογικές τιμές στις εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (π.χ., αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων)
- μυικοί σπασμοί
- υψηλή κρεατινίνη αίματος - εμφανής στις εξετάσεις αίματος
- αίσθηση μεγάλης κούρασης (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 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 φακελίσκο μετά τη ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREVYMIS

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο:

Η δραστική ουσία είναι η λετερμοβίρη. Κάθε φακελίσκος περιέχει 20 mg λετερμοβίρης.

PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο:

Η δραστική ουσία είναι η λετερμοβίρη. Κάθε φακελίσκος περιέχει 120 mg λετερμοβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι: Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468), ποβιδόνη (E1201), πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές (E551), μαγνήσιο στεατικό (E470b), λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Βλ. παράγραφο 2 «Το PREVYMIS περιέχει λακτόζη» και «Το PREVYMIS περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του PREVYMIS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο είναι μπεζ κοκκία.

Τα PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο είναι μπεζ κοκκία.

Τα κοκκία διατίθενται σε φακελίσκους.

- Μέγεθος συσκευασίας 30 φακελίσκοι.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

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

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@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: <https://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες Χρήσης

Σημαντικό: διαβάστε πρώτα αυτό το βιβλιαράκι

PREVYMIS 20 mg κοκκία σε φακελίσκο

PREVYMIS 120 mg κοκκία σε φακελίσκο

λετερμοβίρη (letermovir)

Αυτές οι «Οδηγίες Χρήσης» περιέχουν πληροφορίες για τον τρόπο λήψης του PREVYMIS

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREVYMIS

- Λάβετε το PREVYMIS από στόματος ή μέσω σωλήνα σίτισης.
 - **Να μη** συνθλίβετε ή μασάτε το PREVYMIS.
- Πότε να το πάρετε:
 - Να λαμβάνετε το φάρμακο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Πόσο να πάρετε:
 - Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τη σωστή ποσότητα (δόση) για εσάς, με βάση το βάρος σας και το αν λαμβάνετε κυκλοσπορίνη.
 - Να λαμβάνετε την πλήρη δόση κάθε φορά.
 - Να συνεχίζετε τις επισκέψεις στον γιατρό σας γιατί μπορεί να αλλάξει τη δόση σας.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παραλείψατε μια δόση, δε λάβατε την πλήρη δόση, ή φτύσατε μερική.

Πώς να πάρετε το PREVYMIS

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για τον τρόπο λήψης αυτού του φαρμάκου.

Ακολουθήστε **ΕΝΑΝ** από τους παρακάτω τρόπους για να λάβετε το PREVYMIS:

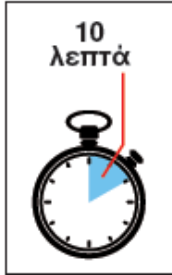
- Αναμείζετε με μαλακό φαγητό – Ανατρέξτε στην παράγραφο «Αναμείζετε με μαλακό φαγητό».
- Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης – Ανατρέξτε στην παράγραφο «Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης».

Αναμείζετε με μαλακό φαγητό

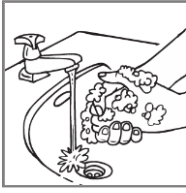


Σημαντικές πληροφορίες για την ανάμειξη του PREVYMIS με μαλακό φαγητό

- Χρησιμοποιήστε μόνο φαγητό σε θερμοκρασία δωματίου ή κρύο.
 - **Να μη** χρησιμοποιείτε ζεστό φαγητό.
- Ο συγχρονισμός είναι σημαντικός! Πριν ξεκινήσετε, βεβαιωθείτε ότι είστε έτοιμος!
 - Πρέπει να λάβετε όλο το μείγμα μέσα σε 10 λεπτά από την ανάμειξη του PREVYMIS με φαγητό.



Αναμείξτε με μαλακό φαγητό



Βήμα 1: Πλύντε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό, στεγνώστε τα χέρια σας.



Βήμα 2: Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που βρίσκεται στο πάνω μέρος του κουτιού.

- Να μη χρησιμοποιείτε το PREVYMIS εάν έχει λήξει.

Αναμειξτε με μαλακό φαγητό

Σημείωση: Ο γιατρός σας θα σας πει τον αριθμό των φακελίσκων που απαιτούνται για τη δόση σας.



Βήμα 3: Συγκεντρώστε όλα τα υλικά σας σε μια καθαρή επιφάνεια.

- Τον αριθμό των φακελίσκων που σας σύστησε ο γιατρός σας
- Ψαλίδι
- Μικρό μπολ
- Κουταλάκι του γλυκού (μικρό κουτάλι)

Βήμα 4: Επιλέξτε ένα μαλακό φαγητό που σας αρέσει, όπως πολτό μήλου ή γιαούρτι.

- Να μη χρησιμοποιείτε ζεστό φαγητό.

Αναμείξτε με μαλακό φαγητό



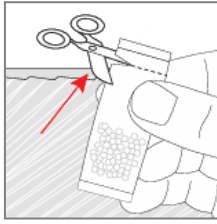
Βήμα 5: Βάλτε 1 έως 3 κουταλάκια του γλυκού (μικρά κουταλάκια) μαλακό φαγητό στο μικρό μπολ.



Βήμα 6: Ανακινήστε το(υς) φακελίσκο(υς) για να αναμιχθούν οι κόκκοι στο κάτω μέρος του(ων) φακελίσκου(ων).

- Κρατήστε το(υς) φακελίσκο(υς) με τη διακεκομμένη γραμμή στο επάνω μέρος.

Αναμείξτε με μαλακό φαγητό



Βήμα 7: Ανοίξτε το(υς) φακελίσκο(υς) με ψαλίδι κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής.



Βήμα 8: Χτυπήστε απαλά το(υς) φακελίσκο(υς) για να πασπαλίσετε προσεκτικά όλους τους κόκκους στο μαλακό φαγητό εντός του ίδιου μικρού μπολ.

- Βεβαιωθείτε ότι όλοι οι κόκκοι είναι στο μικρό μπολ.
- Βεβαιωθείτε ότι ο(ι) φακελίσκος(οι) είναι άδειος(οι).
- Εάν χυθούν κάποιοι κόκκοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Αναμείζετε με μαλακό φαγητό



Βήμα 9: Χρησιμοποιήστε το κουτάλι για να αναμείξετε προσεκτικά το φαγητό μαζί με το PREVYMIS.

Αναμείζετε με μαλακό φαγητό



Βήμα 10: Λάβετε ΟΛΟ το μείγμα PREVYMIS.

- Όταν τελειώσετε, ελέγξτε ότι δεν έχουν μείνει κόκκοι στο μπολ ή στο κουτάλι.
- Εάν πεινάτε, μπορείτε να φάτε περισσότερο φαγητό ή ένα γεύμα μετά.

Εάν δε λάβατε όλο το μείγμα PREVYMIS ή χύθηκε μερικό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Ο συγχρονισμός είναι σημαντικός! Πρέπει να φάτε όλο το μείγμα εντός 10 λεπτών από την ανάμειξη του PREVYMIS με το φαγητό.



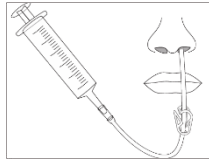
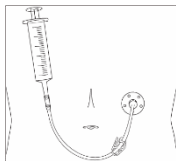
Βήμα 11: Καθαρισμός

- Πετάξτε τον(τους) άδειο(υς) φακελίσκο(υς) στα απορρίμματα.
- Να πλύνετε το μικρό μπολ και το κουτάλι με σαπούνι και νερό.
- Τοποθετήστε τα πάντα σε καθαρό, στεγνό μέρος.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις ενότητες «Πώς να φυλάσσετε τους φακελίσκους PREVYMIS» και «Μάθετε περισσότερα για το PREVYMIS».

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης

Αυτές οι οδηγίες προορίζονται μόνο για ασθενείς με σωλήνα σίτισης.

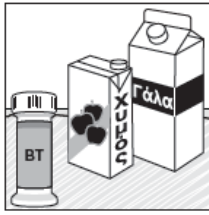


Γαστρικός σωλήνας (σωλήνας G) Ρινογαστρικός σωλήνας (σωλήνας NG)

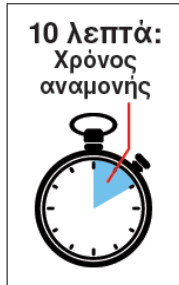
Ρωτήστε τον γιατρό σας για το πώς να χορηγήσετε το PREVYMIS μέσω σωλήνα σίτισης και το πώς να καθαρίσετε το σωλήνα σίτισης.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης

Σημαντικές πληροφορίες για την ανάμειξη του PREVYMIS με υγρό

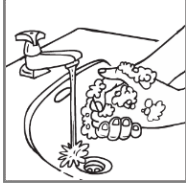


- Το PREVYMIS πρέπει να αναμειχθεί με γάλα, χυμό μήλου, ή βρεφική τροφή (BT). Το PREVYMIS μπορεί επίσης να αναμειχθεί με νερό, αλλά μόνο όταν το PREVYMIS χορηγείται μέσω σωλήνα NG.
 - Αφήστε τα υγρά να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
 - **Να μην** αναμείξετε το PREVYMIS με ζεστό ή κρύο (παγωμένο) υγρό.



- Ο συγχρονισμός είναι σημαντικός! Πριν ξεκινήσετε, βεβαιωθείτε ότι είστε έτοιμοι!
 - Μετά την ανάμειξη του PREVYMIS με υγρό, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 10 λεπτά πριν το χορηγήσετε. Αυτό θα επιτρέψει στους κόκκους να διασπαστούν ώστε να μη φράξουν το σωλήνα σίτισης.
 - Όταν ετοιμαστεί, ακολουθήστε **άμεσα** τα βήματα χορήγησης του μείγματος.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 1: Πλύντε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό, στεγνώστε τα χέρια σας.



Βήμα 2: Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που βρίσκεται στο πάνω μέρος του κουτιού.

- Να μη χρησιμοποιήσετε το PREVYMIS εάν έχει λήξει.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης

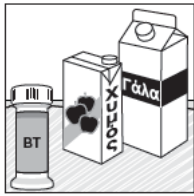
Σημείωση: Ο γιατρός σας θα σας πει τον αριθμό των φακελίσκων που απαιτούνται για τη δόση σας.



Βήμα 3: Συγκεντρώστε όλα τα υλικά σας σε μια καθαρή επιφάνεια.

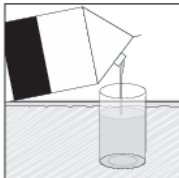
- Τον αριθμό των φακελίσκων σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας
- Ψαλίδι
- Ρολόι ή χρονόμετρο
- Μικρό οικιακό ποτήρι
- Σύριγγα σωλήνα σίτισης που θα δοθεί από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας
- Κύπελλο φαρμάκου (15 έως 30 ml) που θα δοθεί από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 4: Επιλέξτε ένα υγρό: γάλα, χυμό μήλου, ή βρεφική τροφή (BT).

- Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί νερό, αλλά μόνο όταν το PREVYMIS χορηγείται μέσω σωλήνα NG.



Βήμα 5: Ρίξτε μια μικρή ποσότητα υγρού στο ποτήρι.

- Αφήστε τα υγρά να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- **Να μη** χρησιμοποιήσετε ζεστό ή κρύο (παγωμένο) υγρό.



Βήμα 6: Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας για να αναρροφήσετε υγρό από το ποτήρι στη σύριγγα.

- Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο υγρό να χρησιμοποιήσετε.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



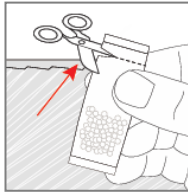
Βήμα 7: Αδειάστε το υγρό από τη σύριγγα στο μικρό, καθαρό κύπελλο φαρμάκου.



Βήμα 8: Ανακινήστε το(υς) φακελίσκο(υς) για να αναμιχθούν οι κόκκοι στο κάτω μέρος του(ων) φακελίσκου(ων).

- Κρατήστε το(ους) φακελίσκο(ους) με τη διακεκομμένη γραμμή προς τα πάνω.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



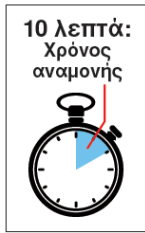
Βήμα 9: Κόψτε το(υς) φακελίσκο(υς) με ψαλίδι κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής.



Βήμα 10: Χτυπήστε απαλά το(υς) φακελίσκο(υς) για να χυθούν με προσοχή στο ίδιο κύπελλο φαρμάκου.

- Βεβαιωθείτε ότι όλοι οι κόκκοι είναι μέσα στο κύπελλο φαρμάκου.
- Βεβαιωθείτε ότι ο(ι) φακελίσκο(οι) είναι άδειο(οι).
- Εάν χυθούν κάποιοι κόκκοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 11: Χρησιμοποιήστε ένα ρολόι ή ένα χρονόμετρο και περιμένετε 10 λεπτά.

- Να μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε το κύπελλο φαρμάκου

Σημαντικό: Κατά την αναμονή, φυλάξτε το κύπελλο φαρμάκου σε ασφαλές μέρος μακριά από παιδιά.



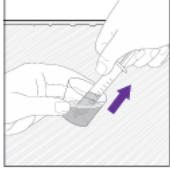
- Το PREVYMIS δε θα διαλυθεί αλλά θα γίνει πιο χαλαρό ή θα διασπαρεί.
- Μετά από 10 λεπτά, το μείγμα θα είναι έτοιμο προς χρήση.
- Μόλις ετοιμαστεί, ακολουθήστε τα Βήματα 12-19 για τη χορήγηση του μείγματος.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



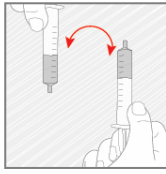
Βήμα 12: Ανακατέψτε απαλά το μείγμα με το άκρο της σύριγγας.

- Να μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε το κύπελλο φαρμάκου.



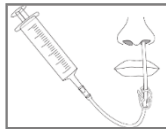
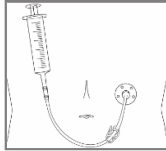
Βήμα 13: Γείρετε το κύπελλο φαρμάκου και τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας για να συλλέξετε όλο το μείγμα από το κύπελλο φαρμάκου.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 14: Χορηγήστε το μείγμα PREVYMIS.

- Αναστρέψτε απαλά τη σύριγγα για να μην κατακαθίσει το φάρμακο.
 - **Να μην** ανακινείτε τη σύριγγα γιατί αυτό μπορεί να δημιουργήσει φυσαλίδες αέρα.
- Συνδέστε τη σύριγγα με το σωλήνα σίτισης.
- Πιέστε αργά το έμβολο για να μετακινηθεί το μείγμα εντός του σωλήνα σίτισης.



Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 15: Για να ξεπλύνετε, χρησιμοποιήστε την ίδια σύριγγα και τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας για να συλλέξετε το υγρό από το ίδιο ποτήρι.

- Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο υγρό να χρησιμοποιήσετε.



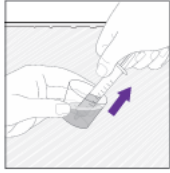
Βήμα 16: Πιέστε αργά το έμβολο για να προσθέσετε το υγρό από τη σύριγγα στο ίδιο κύπελλο φαρμάκου.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



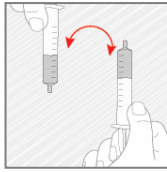
Βήμα 17: Ανακατέψτε απαλά το μείγμα με το άκρο της σύριγγας.

- Να μην ανακινήσετε ή περιστρέψετε το κύπελλο φαρμάκου.



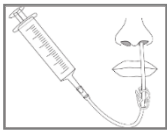
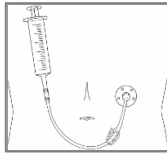
Βήμα 18: Γείρετε το κύπελλο φαρμάκου και τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας για να συλλέξετε όλο το μείγμα από το κύπελλο φαρμάκου.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης



Βήμα 19: Χορηγήστε το μείγμα έκπλυσης.

- Αναστρέψτε απαλά τη σύριγγα για να μην κατακαθίσει το φάρμακο.
 - **Να μην** ανακινείτε τη σύριγγα γιατί αυτό μπορεί να δημιουργήσει φυσαλίδες αέρα.
- Εφαρμόστε τη σύριγγα στο σωλήνα σίτισης.
- Πιέστε αργά το έμβολο για να μετακινηθεί το μείγμα μέσα στο σωλήνα σίτισης.

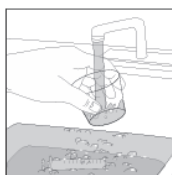


Εάν όλο το μείγμα PREVYMIS δεν έχει τελειώσει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Χορηγήστε μέσω σωλήνα σίτισης

Βήμα 20: Ξεπλύνετε αμέσως το σωλήνα σίτισης χρησιμοποιώντας νερό.

- Ρωτήστε τον γιατρό σας πόσο νερό να χρησιμοποιήσετε.



Βήμα 21: Καθαρισμός

- Πετάξτε τον(τους) άδειο(υς) φακελίσκο(υς) στα απορρίμματα.
- Πλύνετε στο χέρι τη σύριγγα και το κύπελλο φαρμάκου με ζεστό νερό και σαπούνι πιάτων.
 - **Να μην** πλύνετε τη σύριγγα και το κύπελλο φαρμάκου στο πλυντήριο πιάτων.
 - **Να μη** βράσετε τη σύριγγα και το κύπελλο φαρμάκου.
- Να τα τοποθετείτε πάντα σε καθαρό, στεγνό μέρος.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις ενότητες «Πώς να φυλάσσετε τους φακελίσκους PREVYMIS» και «Μάθετε περισσότερα για το PREVYMIS».

Πώς φυλάσσονται οι φακελίσκοι PREVYMIS

- Το PREVYMIS δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Να φυλάσσεται αυτό και όλο το φάρμακο σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μάθετε περισσότερα για το PREVYMIS

Για περισσότερες πληροφορίες για τη χρήση του PREVYMIS, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης του PREVYMIS.