

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 mg letermoviiria.

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 480 mg letermoviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 240 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg laktoosia (monohydraattina).
Yksi 480 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltainen, soikea 16,5 mm x 8,5 mm tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "591" ja toisella puolella yhtiön logo.

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, kaksoiskupera 21,2 mm x 10,3 mm tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "595" ja toisella puolella yhtiön logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PREVYMIS on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) uudelleenaktivoitumisen ja viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyyn allogeenisen kantasolusiirron (HSCT) saaneille CMV-seroposiivisille aikuisille potilaille.

Viruslääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

PREVYMIS-hoidon aloittavan lääkärin pitää olla perehtynyt allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden hoitoon.

Annostus

PREVYMIS on saatavana myös infuusiokonsentraattina, liuosta varten (240 mg ja 480 mg).

PREVYMIS tabletteja ja infuusiokonsentraattia, liuosta varten, voidaan käyttää toistensa vaihtoehtoina lääkärin harkinnan mukaan, eikä annosta tarvitse muuttaa.

Suositteltu PREVYMIS-annos on yksi 480 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

PREVYMIS-hoito aloitetaan kantasolusiirron jälkeen. PREVYMIS voidaan aloittaa samana päivänä, kun kantasolusiirto tehdään, mutta kuitenkin viimeistään 28 vuorokauden kuluttua kantasolusiirrosta. PREVYMIS-hoito voidaan aloittaa ennen siirteen tarttumista tai sen jälkeen. Profylaktista PREVYMIS-hoitoa jatketaan 100 vuorokauden ajan siirron jälkeen.

Yli 100 vuorokautta kestävä letermoviirihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Jotkut potilaat, joilla sytomegaloviruksen myöhäisen uudelleenaktivoitumisen riski on suuri, voivat hyötyä pitkäaikaisesta, yli 100 vuorokautta kestävästä letermoviiriprofylaksista (ks. kohta 5.1). Yli 100 vuorokautta kestävä letermoviiriprofylaksi edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia.

Annoksen säätäminen

Jos PREVYMIS-hoitoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, PREVYMIS-annos on laskettava tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

- Jos siklosporiini aloitetaan PREVYMIS-hoidon aloittamisen jälkeen, PREVYMIS-annostusta on pienennettävä seuraavasta annoksesta lähtien tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiini lopetetaan PREVYMIS-hoidon aloittamisen jälkeen, PREVYMIS-annostus on nostettava seuraavasta annoksesta lähtien tasolle 480 mg kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiinihoito keskeytetään tilapäisesti suurten siklosporiinipitoisuuksien vuoksi, PREVYMIS-annosta ei tarvitse muuttaa.

Jos annos jää väliin

Potilaille on kerrottava, että unohtunut PREVYMIS-annos on otettava heti, kun se muistetaan. Jos se muistetaan vasta, kun on jo seuraavan annoksen aika, on unohtunut annos jätettävä väliin ja hoitoa jatkettava normaalin aikataulun mukaan. Potilaat eivät saa ottaa seuraavaa annosta kaksinkertaisena eivätkä ottaa suurempaa annosta kuin heille on määrätty.

Erityisryhmät

Läkkäät

PREVYMIS-annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta ei vaadi PREVYMIS-annoksen muuttamista. PREVYMIS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

PREVYMIS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla kohtalaiseen maksan vajaatoimintaan liittyy kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

PREVYMIS-annoksen sovittamista ei suositella lievässä, kohtalaisessa eikä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Dialyysihoitoa tarvitseville ja muille loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille ei voida antaa annostussuosituksia. Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden hoidossa.

Pediatriiset potilaat

PREVYMIS-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään kokonaisena, ja se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tablettia ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen käyttö torajyvääkaloidien kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen käyttö mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kun letermoviiria käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa:

Dabigatraania, atorvastatiinia, simvastatiinia, rosuvastatiinia tai pitavastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytomegaloviruksen DNA:n (CMV-DNA:n) seuranta

Letermoviirin turvallisuus ja teho on osoitettu potilailla, joilla CMV-DNA-määrityksen tulos oli negatiivinen ennen profylaktisen hoidon aloittamista. CMV-DNA-arvoa seurattiin viikoittain viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen ja sen jälkeen kahden viikon välein viikolle 24 asti. Jos veren CMV-DNA-määrä oli kliinisesti merkittävä tai potilaalla oli viruksen aiheuttama tauti, letermoviiriprofylaksi lopetettiin ja aloitettiin tavanomainen ennakoiva hoito tai muu tavanomainen hoito. Jos potilaalle oli aloitettu letermoviiriprofylaksi ja myöhemmin todettiin, että lähtötilanteen CMV-DNA-arvo oli positiivinen, profylaktista hoitoa voitiin jatkaa, elleivät ennakoivan hoidon kriteerit täytyneet (ks. kohta 5.1).

Lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin liittyvä haittavaikutusten riski tai hoitotehon heikkeneminen

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa tunnettuihin tai mahdollisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin, joista jotkut voivat aiheuttaa:

- mahdollisesti kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, jotka johtuvat samanaikaisesti annetun toisen lääkevalmisteen tai letermoviirin pitoisuuden suurenemisesta
- samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuden pienenemisen plasmassa, mikä voi heikentää tämän valmisteen hoitotehoa.

Taulukossa 1 on vaiheittaiset ohjeet näiden tunnettujen tai mahdollisesti merkittävien yhteisvaikutusten ehkäisystä tai hoidosta sekä annostussuosituksset (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos PREVYMIS-valmistetta käytetään yhdessä sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen pitoisuusalue (esim. alfentaniili, fentanyl ja kinidiini), sillä yhteiskäyttö saattaa suurentaa CYP3A:n substraattien pitoisuutta plasmassa. On suositeltavaa seurata potilaiden tilaa tarkoin ja/tai muuttaa samanaikaisesti käytettävien CYP3A:n substraattien annosta (ks. kohta 4.5).

Yleisesti suositellaan, että siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia seurataan tavanomaista tiheämmin 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5) ja sen jälkeen, kun letermoviirin antoreittiä on muutettu.

Letermoviiri on entsyymien ja kuljettajaproteiinien kohtalainen induktori. Induktio saattaa pienentää joidenkin sellaisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, joiden metaboliaan ja kuljetukseen nämä proteiinit osallistuvat (ks. kohta 4.5). Siksi suositellaan vorikonatsolin terapeuttisen tason seurantaan (Therapeutic Drug Monitoring (TDM)). Dabigatraanin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi johtaa dabigatraanin tehon heikkenemiseen.

Letermoviiri saattaa suurentaa OATP1B1/3:n kuljettamien lääkeaineiden, kuten monien statiinien, pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5 ja taulukko 1).

Apuaineet

PREVYMIS sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa lääkeainealtistuksen eroista letermoviirin eri hoito-ohjelmien välillä

- Arvioitu plasman letermoviirialtistus vaihtelee käytetystä annostuksesta riippuen (ks. taulukko kohdassa 5.2). Siksi letermoviirin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutusten kliiniset seurausvaikutukset riippuvat letermoviirin annostuksesta ja siitä, annetaanko letermoviiria yhdessä siklosporiinin kanssa.
- Siklosporiinin ja letermoviirin yhteiskäyttö saattaa voimistaa tai lisätä muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin kohdistuvia vaikutuksia verrattuna yksinään annettuun letermoviiriin (ks. taulukko 1).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus letermoviiriin

Letermoviiri eliminoituu *in vivo* erittymällä sappeen ja glukuronidaation kautta. Näiden eliminoitumisteiden suhteellista merkitystä ei tunneta. Molempiin eliminoitumisteihin liittyy aktiivinen siirtyminen maksasoluun lääkeaineita maksaan kuljettavien OATP1B1/3-proteiinien välityksellä. Maksasoluihin siirtymisen jälkeen letermoviirin glukuronidaatio tapahtuu UGT1A1:n ja -3:n välityksellä. Lisäksi suolistossa ja maksassa näyttää tapahtuvan letermoviirin uloskuljetusta P-gp:n ja BCRP:n välittämänä (ks. kohta 5.2).

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien induktorit

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö (yhdessä siklosporiinin kanssa tai ilman sitä) voimakkaiden ja kohtalaisten kuljettajaproteiinien (kuten P-gp:n) ja/tai entsyymien (kuten UGT-entsyymien) induktoreiden kanssa ei ole suositeltavaa, koska se voi johtaa letermoviirialtistuksen pienenemiseen terapeuttisen tason alapuolelle (ks. taulukko 1).

- Voimakkaita induktoreita ovat esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), rifabutiini ja fenobarbitaali.
- Kohtalaisia induktoreita ovat esimerkiksi tioridatsiini, modafiniili, ritonaviiri, lopinaviiri, efavirensi ja etraviriini.

Rifampisiinin samanaikainen käyttö suurensi aluksi letermoviirin pitoisuuksia plasmassa (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n estymisen vuoksi), mikä ei ollut kliinisesti merkityksellistä, ja sen jälkeen letermoviirin pitoisuudet plasmassa pienenevät kliinisesti merkityksellisesti (P-gp:n/UGT:n induktion vuoksi), kun rifampisiinin samanaikaista käyttöä jatkettiin (ks. taulukko 1).

Muiden lääkevalmisteiden muut vaikutukset letermoviiriin, kun letermoviiria annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa

OATP1B1:n tai -3:n estäjät

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät OATP1B1/3-kuljettajien toimintaa, voi johtaa letermoviiripitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Jos PREVYMIS-valmistetta annetaan samanaikaisesti siklosporiinin (OATP1B1/3:n voimakkaan estäjän) kanssa, suositeltu PREVYMIS-annos on 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. taulukko 1 ja kohdat 4.2 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos muita OATP1B1/3:n estäjiä annetaan samanaikaisesti letermoviiriin ja siklosporiinin kanssa.

- OATP1B1:n estäjiä ovat esimerkiksi gemfibrotsiili, erytromysiini, klaritromysiini ja monet proteaasinstäjät (atatsanaviiri, simepreviiri).

P-gp:n/BCRP:n estäjät

In vitro -tulokset osoittavat, että letermoviiri on P-gp:n/BCRP:n substraatti. Itrakonatsolin aikaansaamasta P-gp:n/BCRP:n toiminnan estymisestä johtuvat plasman letermoviiripitoisuuden muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Letermoviirin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Lääkevalmisteet, jotka eliminoituvat pääasiassa metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen välityksellä

Letermoviiri on entsyymien ja kuljettajaproteiinien yleinen induktori *in vivo*. Ellei tietyn entsyymin tai kuljettajan toiminta ole myös estynyt (ks. jäljempänä), induktiovaikutus on todennäköinen. Siksi letermoviiri saattaa pienentää samanaikaisesti käytettävien pääasiassa metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa ja mahdollisesti heikentää niiden tehoa.

Induktiovaikutuksen voimakkuus riippuu letermoviirin antoreitistä ja siitä, käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia. Induktiovaikutuksen arvellaan olevan suurimmillaan, kun letermoviirihoito on kestänyt 10–14 vuorokautta. Kohteena olevan lääkkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika vaikuttaa myös siihen, milloin plasman lääkeainepitoisuuteen kohdistuva vaikutus on suurimmillaan.

Letermoviiri on CYP3A:n, CYP2C8:n, CYP2B6:n, BCRP:n, UGT1A1:n, OATP2B1:n ja OAT3:n estäjä *in vitro* pitoisuuksina, joilla on merkitystä *in vivo*. Saatavilla on *in vivo* -tutkimuksia, joissa on tarkasteltu CYP3A4:ään, P-gp:hen, OATP1B1/3:een ja lisäksi CYP2C19:ään kohdistuvaa nettovaikutusta. Muihin lueteltuihin entsyymeihin ja kuljettajaproteiineihin kohdistuvaa nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta. Yksityiskohtaiset tiedot on esitetty alla.

Ei tiedetä, vaikuttaako letermoviiri piperasilliinin/tatsobaktaamin, amfoterisiini B:n ja mikafungiinin pitoisuuksiin. Letermoviirin ja näiden lääkeaineiden mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Altistuksen pieneneminen induktion seurauksena on teoriassa mahdollista, mutta tämän vaikutuksen voimakkuutta ja siten sen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä.

CYP3A-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Letermoviiri on CYP3A:n kohtalainen estäjä *in vivo*. PREVYMIS-valmisteen ja suun kautta annettavan midatsolaamin (CYP3A:n substraatin) yhteiskäyttö johtaa plasman midatsolaamipitoisuuden suurenemiseen 2–3-kertaiseksi. PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö saattaa suurentaa samanaikaisesti annettujen CYP3A:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi tietyt immunosuppressiiviset valmisteet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi), HMG-CoA-reduktaasin estäjät ja amiodaroni (ks. taulukko 1). Pimotsidia ja torajyväalkaloideja ei saa käyttää yhdessä PREVYMIS-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3).

CYP3A:n toimintaa estävän vaikutuksen voimakkuus riippuu letermoviirin antoreitistä ja siitä, käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia.

Ajasta riippuvan estovaikutuksen ja samanaikaisen induktiovaikutuksen vuoksi entsyymin toimintaa estävä nettovaikutus saavutetaan ehkä vasta 10–14 vuorokauden kuluttua. Kohteena olevan lääkkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika vaikuttaa myös siihen, milloin plasman lääkeainepitoisuuteen kohdistuva vaikutus on suurimmillaan. Kun hoito lopetetaan, kestää 10–14 vuorokautta ennen kuin estovaikutus häviää. Jos pitoisuuksia seurataan, niiden seuraamista suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4) ja sen jälkeen, kun letermoviirin antoreittiä on muutettu.

OATP1B1/3-proteiinien kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on OATP1B1/3-kuljettajapolypeptidien estäjä. PREVYMIS-valmiste saattaa suurentaa samanaikaisesti annettujen OATP1B1/3:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi HMG-CoA-reduktaasin estäjät, feksofenadiini, repaglinidi ja glyburidi (ks. taulukko 1). Kun verrataan ilman siklosporiinia annettuja letermoviirin hoito-ohjelmia keskenään, vaikutus on voimakkaampi laskimoon annetun kuin suun kautta annetun letermoviirin jälkeen.

Muihin samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin kohdistuva OATP1B1/3:n toimintaa estävä vaikutus on todennäköisesti voimakkaampi, kun PREVYMIS annetaan yhdessä siklosporiinin (voimakkaan OATP1B1/3:n estäjän) kanssa. Tämä on otettava huomioon, kun letermoviirin hoito-ohjelmaa muutetaan OATP1B1/3:n substraatin käytön aikana.

CYP2C9- ja/tai CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

PREVYMIS-valmisteiden yhteiskäyttö vorikonatsolin (CYP2C19:n substraatin) kanssa pienentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, mikä osoittaa, että letermoviiri on CYP2C19:n induktori. Todennäköisesti myös CYP2C9 indusoituu. Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C9:n ja/tai CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia, jotka voivat laskea terapeuttisen tason alapuolelle.

- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi varfariini, vorikonatsoli, diatsepaami, lansopratsoli, omepratsoli, esomepratsoli, pantopratsoli, tilidiini, tolbutamidi (ks. taulukko 1).

Vaikutuksen arvellaan olevan vähäisempi, kun letermoviiri annetaan suun kautta ilman siklosporiinia, kuin jos letermoviiri annetaan laskimoon siklosporiinin kanssa tai ilman siklosporiinia tai jos se annetaan suun kautta siklosporiinin kanssa. Tämä on otettava huomioon, kun letermoviirin hoito-ohjelmaa muutetaan CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraatin käytön aikana. Kehotetaan tutustumaan yllä oleviin induktiota koskeviin yleisiin tietoihin ja yhteisvaikutuksen ajankohtiin.

CYP2C8-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Letermoviiri estää CYP2C8-entsyymin toimintaa *in vitro*, mutta induktiopotentialinsa perusteella se voi myös indusoida CYP2C8-entsyymiä. Nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta.

- Repaglinidi on esimerkki lääkevalmisteesta, joka metaboloituu pääasiassa CYP2C8-entsyymin välityksellä (ks. taulukko 1). Repaglinidin ja letermoviirin samanaikaista käyttöä ei suositella yhdessä siklosporiinin kanssa eikä ilman siklosporiinia.

Suoliston P-gp:n kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on suoliston P-gp:n induktori. PREVYMIS saattaa pienentää samanaikaisesti annettujen pääasiassa suoliston P-gp:n kuljettamien lääkevalmisteiden, kuten dabigatraanin ja sofosbuviirin, pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävästi.

CYP2B6:n, UGT1A1:n välityksellä metaboloituvat tai BCRP:n tai OATP2B1:n kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on yleinen induktori *in vivo*, mutta sen on myös havaittu estävän CYP2B6:n, UGT1A1:n, BCRP:n ja OATP2B1:n toimintaa *in vitro*. Nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta. Siksi näiden entsyymien tai kuljettajien substraatteina toimivien lääkevalmisteiden pitoisuus plasmassa voi suurentua tai pienentyä, kun niitä annetaan yhdessä letermoviirin kanssa. Lisäseuranta suositellaan. Tämä on tarkistettava näiden lääkevalmisteiden valmistetiedoista.

- Esimerkki CYP2B6-entsyymin välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista on bupropioni.

- Esimerkkejä UGT1A1:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat raltegraviiri ja dolutegraviiri.
- Esimerkkejä BCRP:n kuljettamista lääkevalmisteista ovat rosuvastatiini ja sulfasalatsiini.
- Esimerkki OATP2B1:n kuljettamista lääkevalmisteista on seliprololi.

Munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) kuljettamat lääkevalmisteet
In vitro -tiedot osoittavat, että letermoviiri on OAT3:n estäjä, joten letermoviiri voi olla OAT3:n estäjä *in vivo*. OAT3:n kuljettamien lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua.

- Esimerkkejä OAT3:n kuljettamista lääkevalmisteista ovat siprofloksasiini, tenofoviiri, imipeneemi ja silastatiini.

Yleistä

Jos samanaikaisesti käytettävien muiden lääkkeiden annoksia sovitetaan PREVYMIS-hoidon vuoksi, annoksia on säädettävä uudelleen, kun PREVYMIS-hoito päättyy. Annoksen säätö saattaa olla tarpeen myös, jos antoreittiä muutetaan tai immunosuppressiivista lääkettä vaihdetaan.

Taulukossa 1 luetellaan varmistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset. Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat PREVYMIS-valmisteesta tehtyihin tutkimuksiin tai ne ovat ennakoituja yhteisvaikutuksia, joita saattaa esiintyä PREVYMIS-hoidon aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset yhteiskäytössä. On huomioitava, että taulukko ei ole kattava vaan antaa esimerkkejä kliinisesti merkityksellisistä yhteisvaikutuksista. Tietoja lääkeaineiden yhteisvaikutuksista on myös tekstiosuudessa edellä.

Ellei toisin mainita, yhteisvaikutustutkimukset on tehty suun kautta annettavalla letermoviirilla ilman siklosporiinia. On otettava huomioon, että yhteisvaikutusten mahdollisuus ja kliiniset seurausvaikutukset saattavat olla erilaisia riippuen siitä, annetaanko letermoviiri suun kautta vai laskimoon ja käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia. Jos antoreittiä muutetaan tai jos immunosuppressiivista lääkettä vaihdetaan, on perehdyttävä uudelleen yhteiskäyttöä koskeviin suosituksiin.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Antibiootit		
nafsilliini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Nafsilliini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja nafsilliinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Sienilääkkeet		
flukonatsoli (400 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena)	↔ flukonatsoli AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermoviiri AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Yhteisvaikutuksia vakaassa tilassa ei ole tutkittu. Odotetut; ↔ flukonatsoli ↔ letermoviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
itrakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)/letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↔ itrakonatsoli AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermoviiri AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
posakonatsoli [‡] (300 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔ posakonatsoli AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
vorikonatsoli [‡] (200 mg kahdesti vuorokaudessa) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↓ vorikonatsoli AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19:n induktio)	Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, suositellaan vorikonatsolin terapeuttisen tason seurantaa 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoito aloittamisen tai lopettamisen jälkeen tai kun letermoviirin antoreittiä on muutettu tai immunosuppressiivinen lääke on vaihdettu.
Mykobakteerilääkkeet		
rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Rifabutiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
rifampisiini		
(600 mg kerta-annoksena suun kautta) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena suun kautta)	↔ letermoviiri AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n esto)	
(600 mg kerta-annoksena laskimoon) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena suun kautta)	↔ letermoviiri AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n esto)	Rifampisiinin käyttö toistuvina annoksina pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja rifampisiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
(600 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) / letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↓ letermoviiri AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n eston ja P-gp:n/UGT:n induktion summa)	
(600 mg kerran vuorokaudessa suun kautta (24 tuntia rifampisiinin jälkeen)) [§] / letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↓ letermoviiri AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp:n/UGT:n induktio)	
Psykoosilääkkeet		
tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Tioridatsiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja tioridatsiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Endoteliiniantagonistit		
bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Bosentaani saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja bosentaanin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Viruslääkkeet		
asikloviiri [‡] (400 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔ asikloviiri AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
valasikloviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ valasikloviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Mäkikuisma saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
HIV-lääkevalmisteet		
efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio) ↑ tai ↓ efavirentsi (CYP2B6:n esto tai induktio)	Efavirentsi saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
etraviriini, nevirapiini, ritonaviiri, lopinaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Nämä viruslääkkeet saattavat pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen samanaikaista käyttöä näiden viruslääkkeiden kanssa ei suositella.
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
atorvastatiini [‡] (20 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↑ atorvastatiini AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A:n, OATP1B1/3:n esto)	Statiiniin liittyvien haittatapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin. Atorvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, kun sitä annetaan yhdessä PREVYMIS-valmisteen kanssa [#] . Asiaa ei ole tutkittu, mutta plasman atorvastatiinipitoisuuden arvellaan suurenevan enemmän, jos PREVYMIS-valmistettä annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa kuin jos sitä annetaan ilman siklosporiinia. Atorvastatiinia ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistettä annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
simvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ HMG-CoA-reduktaasin estäjät (CYP3A:n, OATP1B1/3:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa olennaisesti näiden statiinien pitoisuuksia plasmassa. Yhteiskäyttöä pelkän PREVYMIS-valmisteen kanssa ei suositella. Näitä statiineja ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistettä annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa.
fluvastatiini, pravastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ HMG-CoA-reduktaasin estäjät (OATP1B1/3:n ja/tai BCRP:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa statiinin pitoisuutta plasmassa. Statiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, kun PREVYMIS-valmistettä annetaan yhtäaikaan näiden statiinien kanssa [#] . Statiiniin liittyvien haittatapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin. Jos PREVYMIS-valmistettä annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, pravastatiinin käyttöä ei suositella ja fluvastatiinin annosta voi olla tarpeen pienentää [#] . Statiiniin liittyvien haittatapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin.
Immunosuppressiiviset aineet		
siklosporiini (50 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg/vrk)	↑ siklosporiini AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A:n esto)	Jos PREVYMIS-hoitoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, PREVYMIS-annos on laskettava tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Siklosporiinin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja siklosporiinin annosta on muutettava sen mukaisesti [#] .
siklosporiini (200 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg/vrk)	↑ letermoviiri AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3:n esto)	
mykofenolaatti- mofetiili (1 g kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔mykofenolihappo AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermoviiri AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
sirolimuusi [‡] (2 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↑ sirolimuusi AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p> <p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri</p>	<p>Sirolimuusin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja sirolimuusin annosta on muutettava sen mukaisesti[#].</p> <p>Sirolimuusipitoisuuden tiheää seurantaa suositellaan, kun siklosporiini lisätään PREVYMIS-hoitoon tai kun siklosporiinin käyttö lopetetaan.</p> <p>Kun PREVYMIS -valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, myös sirolimuusin valmistetiedoista on tarkistettava annostussuositukset, jotka koskevat sirolimuusin käyttöä yhdessä siklosporiinin kanssa.</p> <p>Sirolimuusin pitoisuus saattaa suurentua enemmän, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, kuin jos sitä annetaan ilman siklosporiinia.</p>
takrolimuusi (5 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↑ takrolimuusi AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Takrolimuusin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja takrolimuusin annosta on muutettava sen mukaisesti[#].</p>
takrolimuusi (5 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (80 mg kahdesti vuorokaudessa)	<p>↔ letermoviiri AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1)</p>	
Ehkäisytabletit		
etinyyliestradioli (EE) (0,03 mg) / levonorgestreeli (LNG) [‡] (0,15 mg) kerta-annoksena / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Muut systeemisesti vaikuttavat suun kautta otettavat hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	↓ Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	Letermoviiri saattaa pienentää muiden suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, mikä vaikuttaa niiden tehoon. Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käytettäessä on valittava etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältäviä valmisteita riittävän ehkäisytehon varmistamiseksi.
Diabeteslääkkeet		
repaglinidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ tai ↓ repaglinidi (CYP2C8:n induktio, CYP2C8:n ja OATP1B:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa tai pienentää repaglinidin pitoisuuksia plasmassa. (Nettovaikutusta ei tunneta.) Yhteiskäyttöä ei suositella. Plasman repaglinidipitoisuuden arvellaan suurenevan, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, mikä johtuu siklosporiinin OATP1B:n estoa voimistavasta vaikutuksesta. Yhteiskäyttöä ei suositella [#] .
glyburidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ glyburidi (OATP1B1/3:n esto, CYP3A:n esto, CYP2C9:n induktio)	Letermoviiri saattaa suurentaa glyburidin pitoisuuksia plasmassa. Glukoosipitoisuuksien tiheää seurantaa suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoito aloittamisen tai lopettamisen jälkeen ja kun letermoviirin antoreittiä on muutettu. Jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, annostussuositukset on tarkistettava myös glyburidin valmistetiedoista.
Epilepsialääkkeet (ks. myös teksti)		
karbamatsepiini, fenobarbitaali	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Karbamatsepiini ja fenobarbitaali saattavat pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio) ↓ fenytoiini (CYP2C9/19:n induktio)	Fenytoiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. Letermoviiri saattaa pienentää fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Oraaliset antikoagulantit		
varfariini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ varfariini (CYP2C9:n induktio)	Letermoviiri saattaa pienentää varfariinin pitoisuuksia plasmassa. INR-arvoja (International Normalised Ratio) on seurattava tiheästi, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti PREVYMIS-valmisteen kanssa [#] . Seuranta suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoidon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen ja kun letermoviirin antoreittiä on muutettu tai immunosuppressiivinen lääke on vaihdettu.
dabigatraani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ dabigatraani (suoliston P-gp:n induktio)	Letermoviiri saattaa pienentää dabigatraanin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää dabigatraanin tehoa. Dabigatraanin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi johtaa dabigatraanin tehon heikkenemiseen. Dabigatraania ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Unilääkkeet		
<p>midatsolaami (1 mg kerta-annoksena laskimoon) / letermoviiri (240 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)</p> <p>midatsolaami (2 mg kerta-annoksena suun kautta) / letermoviiri (240 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)</p>	<p>↑ midatsolaami Laskimoon: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>Suun kautta: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation havaitsemiseksi, kun PREVYMIS-valmistetta käytetään yhtäaikaa midatsolaamin kanssa.</p> <p>Midatsolaamiannoksen säätämistä on harkittava[#]. Midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua enemmän, kun midatsolaamia annetaan suun kautta yhdessä letermoviirin kanssa kliinisenä annoksena kuin tutkittua annosta käytettäessä.</p>
Opioidiagonistit		
<p>Esimerkiksi: alfentaniili, fentanyl</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ CYP3A:n metaboloimat opioidit</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia on syytä tarkkailla tiheästi yhteiskäytön aikana. CYP3A:n metaboloimien opioidien annosta voi olla tarpeen muuttaa[#] (ks. kohta 4.4).</p> <p>Tarkkailua suositellaan myös, jos antoreittiä muutetaan. CYP3A:n metaboloimien opioidien pitoisuudet saattavat suurentua enemmän, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa. Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation havaitsemiseksi, kun PREVYMIS-valmistetta käytetään yhtäaikaa siklosporiinin ja alfentaniilin tai fentanylin kanssa. Kehotetaan perehtymään asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin (ks. kohta 4.4).</p>
Rytmihäiriölääkkeet		
<p>amiodaroni</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ amiodaroni</p> <p>(ensisijaisesti CYP3A:n esto ja CYP2C8:n esto tai induktio)</p>	<p>Letermoviiri saattaa suurentaa amiodaronin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Amiodaroniin liittyviä haittavaikutuksia on syytä tarkkailla tiheästi yhteiskäytön aikana. Kun amiodaronia annetaan yhdessä PREVYMIS-valmisteen kanssa, amiodaronin pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti[#].</p>

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[‡] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
kinidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ kinidiini (CYP3A:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa kinidiinin pitoisuuksia plasmassa. Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin, kun PREVYMIS-valmistetta annetaan yhtäaikaan kinidiinin kanssa. Kehotetaan perehtymään asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin [#] .
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet		
digoksiini [‡] (0,5 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg kahdesti vuorokaudessa)	↔ digoksiini AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp:n induktio)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Protonipumpun estäjät		
omepratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ omepratsoli (CYP2C19:n induktio) Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri	Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Kliinisen tilan seuranta ja annoksen säätäminen saattavat olla tarpeen.
pantopratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ pantopratsoli (todennäköinen syy CYP2C19:n induktio) Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri	Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Kliinisen tilan seuranta ja annoksen säätäminen saattavat olla tarpeen.
Valvetilaa ylläpitävät lääkkeet		
modafiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Modafiniili saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja modafiniilin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>*Tämä taulukko ei kata kaikkia mahdollisia yhteisvaikutuksia. [†] ↓ = pienenee, ↑ = suurenee ↔ = ei kliinisesti merkittävää muutosta [‡] Yksisuuntainen yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin letermoviirin vaikutusta samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin. [§] Nämä tiedot koskevat rifampisiinin vaikutusta letermoviiriin 24 tunnin kuluttua viimeisen rifampisiiniannoksen ottamisesta. [#] Kehotetaan tutustumaan näiden valmisteiden valmistetietoihin.</p>		

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja letermoviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

PREVYMIS-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö letermoviiri ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet letermoviirin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko PREVYMIS-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu. Urosrotilla havaittiin korjautumattomia kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia ja hedelmällisyyden heikentymistä, mutta samaa vaikutusta ei havaittu uroshiirillä eikä urosapinoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

PREVYMIS-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla on esiintynyt PREVYMIS-hoidon aikana väsymystä ja huimausta, jotka voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

PREVYMIS-valmisteen turvallisuusarvio perustui vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen (P001), jossa kantasolusiirron saaneille potilaille annettiin joko PREVYMIS-hoitoa tai lumevalmistetta viikolle 14 asti kantasolusiirron jälkeen ja hoidon turvallisuutta seurattiin viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi PREVYMIS-ryhmässä vähintään 1 prosentilla potilaista ja yleisemmin kuin lumeryhmässä, olivat: pahoinvointi (7,2 %), ripuli (2,4 %) ja oksentelu (1,9 %).

Yleisimmin raportoidut PREVYMIS-hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi (1,6 %), oksentelu (0,8 %) ja vatsakipu (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin potilailla, jotka saivat PREVYMIS-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa: Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2: PREVYMIS-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
<i>Hermosto</i>	
Melko harvinainen	makuhäiriö, päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Melko harvinainen	huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, oksentelu
Melko harvinainen	vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Melko harvinainen	kohonnut veren kreatiniiniarvo
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	väsytys, perifeerinen edeema

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

PREVYMIS-valmisteen yliannoksesta ei ole kokemusta ihmisillä. Vaiheen 1 kliinisissä tutkimuksissa 86 terveelle tutkittavalle annettiin PREVYMIS-valmistetta 720–1440 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan. Haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin käytettäessä kliinistä annostusta 480 mg/vrk. PREVYMIS-valmisteen yliannokseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Yliannostapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava haittavaikutusten havaitsemiseksi ja aloitettava sopiva oireenmukainen hoito.

Ei tiedetä, poistuuko PREVYMIS-valmiste merkittävässä määrin systeemisestä verenkierrosta dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkkeineet, ATC-koodi: J05AX18

Vaikutusmekanismi

Letermoviiri estää sytomegaloviruksen DNA:n terminaasikompleksin toimintaa, jota tarvitaan muodostuvien uusien virusten DNA:n pilkkoutumisessa ja pakkautumisessa. Letermoviiri häiritsee oikeanpituisten genomien muodostumista ja virionien kypsymistä.

Antiviraalinen teho

Letermoviirin EC₅₀-arvojen mediaani sytomegaloviruksen klinisiä isolaatteja vastaan infektion soluviljelmämallissa oli 2,1 nM (vaihteluväli = 0,7–6,1 nM, n = 74).

Viruksen resistenssi

Soluviljelmässä

Sytomegaloviruksen geenit UL51, UL56 ja UL89 koodaavat sytomegaloviruksen DNA:n terminaasientsyymiin alayksiköitä. CMV-mutanteja, joiden herkkyys letermoviirille on alentunut, on todettu soluviljelmässä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät substituutioita, jotka paikantuvat pUL51-geeniin (P91S), pUL56-geeniin (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ja pUL89-geeniin (N320H, D344E), EC₅₀-arvot olivat 1,6 – < 10 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Näillä substituutioilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät pUL56-substituutioita N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ja R369T, EC₅₀-arvot olivat 10 – 9 300 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Osa näistä substituutioista on havaittu potilailla, joilla ehkäisevä hoito kliinisissä tutkimuksissa oli epäonnistunut (ks. seuraava kohta).

Kliinisissä tutkimuksissa

Vaiheen 2b tutkimuksessa letermoviiria verrattiin lumevalmisteeseen annostuksina 60, 120 tai 240 mg/vrk enintään 84 vuorokauden ajan 131:llä kantasolusiirron saaneella potilaalla. Tässä tutkimuksessa analysoitiin DNA-sekvenssi UL56-geenin tietyltä alueelta (aminohapot 231–369) näytteistä, jotka saatiin 12:lta letermoviirihoitoa saaneelta potilaalta, joilla profylaksi oli epäonnistunut ja joilta saatiin näytteet analyysiä varten. Yhdellä potilaalla (joka sai annostusta 60 mg/vrk) oli letermoviirille resistentti genotyyppivariantti (GV) (V236M).

Vaiheen 3 tutkimuksessa (P001) tehtiin UL56- ja UL89-geenien koko koodaavien alueiden DNA-sekvenssianalyysit näytteistä, jotka saatiin koko analyysijoukon 40:ltä letermoviirihoitoa saaneelta potilaalta, joilla ehkäisevä hoito epäonnistui ja joilta saatiin näytteet analyysiä varten. Kahdella potilaalla todettiin letermoviirille resistenttejä genotyyppivariantteja; molemmilla oli pUL56-geeniin paikantuvia substituutioita. Yhdellä potilaalla oli V236M-substituutio ja toisella potilaalla oli E237G-substituutio. Lisäksi yhdellä potilaalla, jolla oli havaittavissa olevaa sytomegaloviruksen DNA:ta lähtötilanteessa (ja jonka tietoja ei sen vuoksi sisällytetty koko analyysijoukkoon), oli pUL56-geenin substituutioita (C325W ja R369T), jotka havaittiin letermoviirihoiton lopettamisen jälkeen.

Ristiresistenssi

Ristiresistenssi ei ole todennäköistä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on erilainen vaikutusmekanismi. Letermoviiri tehoaa hyvin viruspopulaatioihin, joissa esiintyy substituutioita, jotka aiheuttavat resistenssiä sytomegaloviruksen DNA-polymeraasin estäjiä (gansikloviiria, sidofoviiria ja foskarneettia) kohtaan. Joukko rekombinantteja sytomegaloviruskantoja, joilla oli letermoviiriresistenssiä aiheuttavia substituutioita, oli hyvin herkkä sidofoviirille, foskarneetille ja gansikloviirille, lukuun ottamatta rekombinanttia kantaa, jossa oli pUL56 E237G -substituutio, jonka vaikutuksesta gansikloviiriherkkyys pienenee 2,1-kertaisesti villiin tyyppiin verrattuna.

Sydämen sähköinen toiminta

Enintään 960 mg:n annoksina laskimoon annetun letermoviirin vaikutusta QTc-aikaan verrattiin lumevalmisteeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen (moksifloksasiini 400 mg suun kautta) kerta-annoksilla tehdyssä satunnaistetussa 4-jaksoisessa vaihtovuoroisessa perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa oli mukana 38 tervettä tutkittavaa. Letermoviiri ei pidennä QTc-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin laskimoon annetun 960 mg:n annoksen jälkeen, kun pitoisuus plasmassa on noin 2 kertaa suurempi kuin laskimoon annetun 480 mg:n annoksen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

CMV-seroposiiviset allogeenisen kantasolusiirteen saaneet aikuiset

Letermoviirin tehoa sytomegalovirusinfektion tai viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyssä arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa monikeskus-lumevertailututkimuksessa (P001) aikuisilla allogeenisen kantasolusiirteen saaneilla CMV-seroposiivisilla potilailla. Potilaat saivat satunnaistetusti (2:1) joko letermoviiria 480 mg kerran vuorokaudessa (annos laskettiin 240 mg:aan, jos potilas sai samanaikaisesti siklosporiinia) tai lumevalmistetta. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuspaikan ja tutkimukseen otettaessa arvioidun sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisriskin (suuri tai pieni riski) mukaan. Letermoviirihoito aloitettiin kantasolusiirron jälkeen (0.–28. päivänä siirron jälkeen) ja sitä jatkettiin viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen. Letermoviiria annettiin joko suun kautta tai laskimoon, ja letermoviiriannos oli sama antoreitistä riippumatta. Potilaiden tilaa seurattiin ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman osalta viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen, ja seuranta jatkettiin vielä viikolle 48 asti.

Sytomegaloviruksen DNA-määriä seurattiin viikoittain viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen ja sen jälkeen kahden viikon välein viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen, ja jos veren CMV-DNA-määrän katsottiin olevan kliinisesti merkittävä, aloitettiin tavanomainen CMV-infektion ennakkoiva hoito. Potilaiden seuranta jatkettiin viikolle 48 kantasolusiirron jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneista 565 potilaasta 373 sai letermoviiria (mukaan lukien 99 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon) ja 192 sai lumevalmistetta (mukaan lukien 48 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon). Letermoviirihoito aloitettiin keskimäärin 9 vuorokauden (mediaani) kuluttua kantasolusiirrosta. Lähtötilanteessa siirre oli tarttunut 37 prosentilla potilaista. Potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 18–78 vuotta), 65 vuotta täyttäneitä potilaita oli 56 (15,0 %); 58 % oli miehiä, 82 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia tai afrikkalaisia ja 7 % latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteessa 50 % potilaista sai myeloablatiivista hoitoa, 52 % sai siklosporiinia ja 42 % takrolimuusia. Kantasolusiirron yleisimmät ensisijaiset syyt olivat akuutti myeloinen leukemia (38 %), myelodysplastinen oireyhtymä (15 %) ja lymfooma (13 %). Potilaista 12 % oli CMV-DNA-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa 31 prosentilla potilaista uudelleenaktivoitumisen riski oli suuri, mikä perustui vähintään yhteen seuraavista kriteereistä: HLA (human leukocyte antigen) -sopiva (sisarus)luovuttaja, jolla on vähintään yksi epäsopiisuus jossakin seuraavista kolmesta HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B tai -DR, haploidittinen luovuttaja, vapaaehtoinen rekisteriluovuttaja, jolla on vähintään yksi epäsopiisuus jossakin seuraavista neljästä HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B, -C ja -DRB1, napaveren kantasoluilla tehty siirto, *ex vivo* -siirre, josta T-solut on poistettu, systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativa 2. asteen tai vaikeampi kääntheishyljintä (GVHD).

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma

P001-tutkimuksessa ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman eli kliinisesti merkittävän sytomegalovirusinfektion kriteerit olivat sytomegalovirusinfektion ennakkoivan hoidon aloittamista vaativa CMV-DNA-määrä veressä tai sytomegaloviruksen kohde-elimen sairauden ilmaantuminen. Käytettiin menettelyä, jossa keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi (Non-Completer = Failure (NC=F)). Tämä tarkoittaa, että jos potilas keskeytti tutkimuksen ennen kuin kantasolusiirrosta oli kulunut 24 viikkoa tai potilaasta ei saatu tulosta viikolla 24 kantasolusiirron jälkeen, hoito katsottiin tehottomaksi.

Letermoviiri oli tehokkaampi kuin lume ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä, kuten taulukko 3 osoittaa. Arvioitu hoitojen välinen ero (-23,5 %) oli tilastollisesti merkitsevä (yksisuuntainen p-arvo < 0,0001).

Taulukko 3: P001: Tehon osoittavat tulokset kantasolusiirron saaneilla potilailla (keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi, koko analyysijoukko)

Parametri	Letermoviiri (N = 325) n (%)	Lume (N = 170) n (%)
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma (Niiden potilaiden osuus, joilla profylaksi epäonnistui viikkoon 24 mennessä)	122 (37,5)	103 (60,6)
Epäonnistumisen syyt [†]		
Kliinisesti merkittävä CMV-infektio	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-infektion ennakoivaa hoitoa vaativa CMV-DNA-määrä veressä	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV:n kohde-elimien sairaus	5 (1,5)	3 (1,8)
Keskeyttänyt tutkimuksen	56 (17,2)	27 (15,9)
Tulokset puuttuvat	9 (2,8)	5 (2,9)
Ositteen mukaan korjattu hoitojen välinen ero (letermoviiri – lume) [§]		
Ero (95 % CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-arvo	< 0,0001	

[†] Epäonnistumisryhmät ovat toisensa poissulkevia ja perustuvat ryhmien väliseen hierarkiaan mainituissa järjestyksessä.

[§] Hoitojen välisen prosentuaalisen vasteen eron 95 %:n luottamusvälit ja p-arvo laskettiin käyttäen ositteen mukaan korjattua Mantel-Haenszelin menetelmää, jossa ero painotettiin kummankin hoitohaaran otoskoon harmonisen keskiarvon mukaan ositekohtaisesti (suuri tai pieni riski). Tilastollisen merkitsevyyden kriteerinä käytettiin yksisuuntaista p-arvoa $\leq 0,0249$.

FAS = koko analyysijoukko. Koko analyysijoukkoon kuuluvat satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimusvalmistetta, ja siitä on suljettu pois potilaat, joilla oli havaittavia määriä CMV-DNA:ta lähtötilanteessa. Puuttuvien arvojen käsitteleminen: Keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi. Tämä menettely tarkoittaa sitä, että hoito katsottiin tehottomaksi kaikissa tapauksissa, joissa potilaalla oli kliinisesti merkittävä CMV-infektio tai potilas keskeytti osallistumisensa tutkimukseen tai hänestä ei saatu viikon 24 käynti-ikkunan tuloksia kantasolusiirron jälkeen.

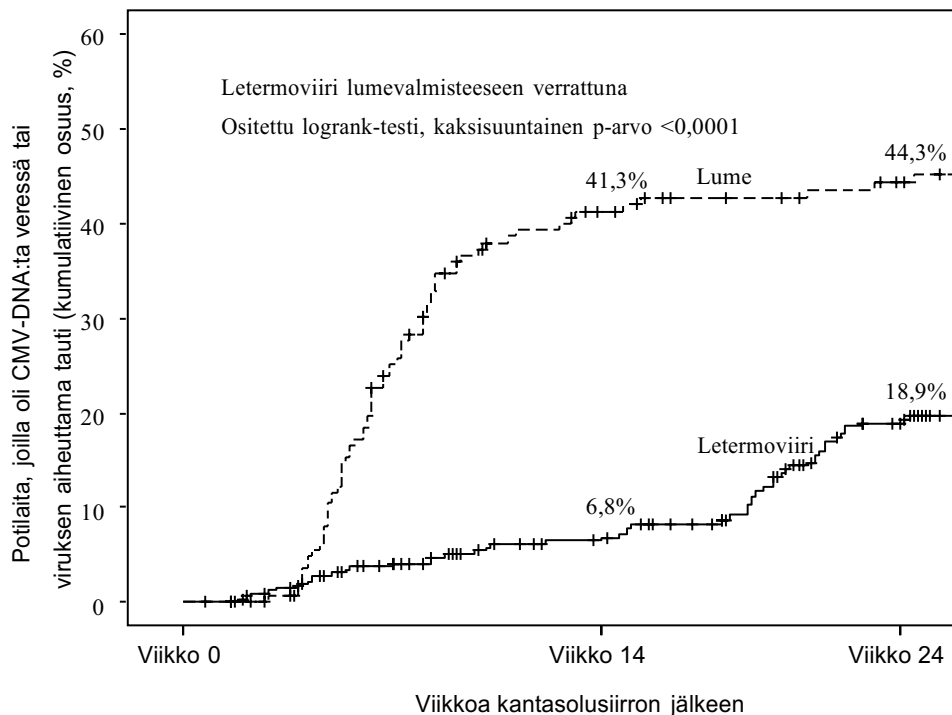
N = potilaiden lukumäärä kummassakin hoitoryhmässä.

n (%) = potilaiden lukumäärä (prosenttiosuus) kussakin alaryhmässä.

Huom: Niiden potilaiden osuus, joilla sytomegaloviruksen DNA oli määritysrajan yläpuolella 1. päivänä ja joille kehittyi kliinisesti merkittävä CMV-infektio, oli letermoviiriryhmässä 64,6 % (31/48) ja lumeryhmässä 90,9 % (20/22) viikkoon 24 mennessä kantasolusiirron jälkeen. Arvioitu ero (eron 95 %:n luottamusväli) oli -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), ja nimellinen yksisuuntainen p-arvo oli < 0,0048.

Tekijöitä, jotka liittyivät CMV-DNA:n esiintymiseen letermoviiria saaneiden potilaiden veressä, kun kantasolusiirrosta oli kulunut yli 14 viikkoa, olivat korkea sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisen riski lähtötilanteessa, käänteishyljintä (GVHD), kortikosteroidien käyttö ja CMV-seronegatiivinen luovuttaja.

Kuva 1: P001: Kaplan–Meier-kuvaaja CMV-infektion ennakoivan hoidon aloittamisajankohdasta tai CMV:n kohde-elimien sairauden ilmaantumisesta kantasolusiirron saaneilla potilailla 24 viikon aikana kantasolusiirron jälkeen (koko analyysijoukko)

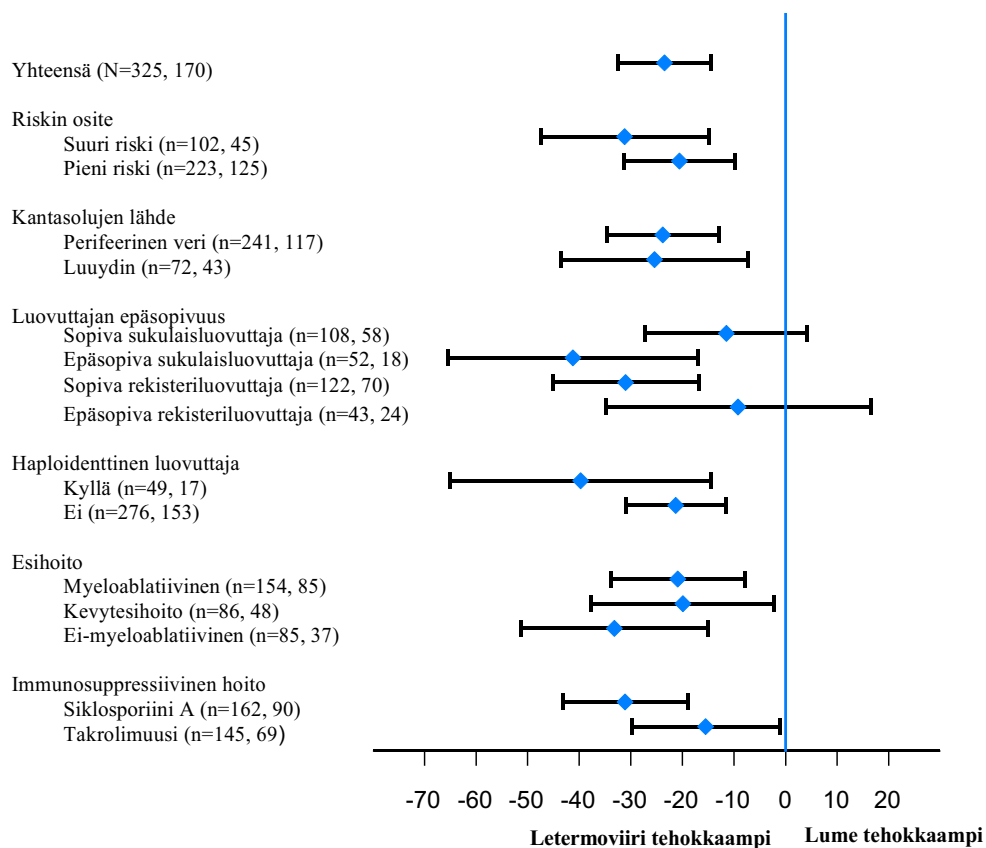


Riskipotilaiden lukumäärä				
—	Letermoviiri	325	270	212
- - -	Lume	170	85	70

Siirteen tartumisessa ja tarttumiseen kuluva ajassa ei ollut eroa PREVYMIS-ryhmän ja lumeryhmän välillä.

Teho oli johdonmukaisesti parempi letermoviiria saaneilla potilailla kaikissa alaryhmissä, joita olivat pieni tai suuri sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisen riski, esihoidot ja samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot (ks. kuva 2).

Kuva 2: P001: Forest plot -diagrammi niiden potilaiden osuudesta, joille aloitettiin CMV-infektion ennakoiva hoito tai joilla oli CMV:n kohde-elimien sairaus 24 viikon aikana kantasolusiirron jälkeen, valikoitujen alaryhmien mukaan (NC=F-menettely, koko analyysijoukko)



Letermoviirin ja lumevalmisteen ero (%) ja 95 % C.I.

NC=F (Non-Completer=Failure). NC=F-menettely tarkoittaa, että jos potilas keskeytti tutkimuksen ennen kuin kantasolusiirrosta oli kulunut 24 viikkoa tai potilaasta ei saatu tulosta viikolla 24 kantasolusiirron jälkeen, hoito katsottiin tehottomaksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset PREVYMIS-valmisteen käytöstä sytomegalovirusinfektion ehkäisyyn hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Letermoviirin farmakokinetiikkaa on tarkasteltu suun kautta ja laskimoon annettuna terveillä tutkittavilla ja kantasolusiirron saaneilla potilailla. Letermoviirialtistus suureni enemmän kuin suhteessa annokseen sekä suun kautta että laskimoon annettaessa. Todennäköinen mekanismi on OATP1B1/3:n kyllästyminen/autoinhibitio.

Terveillä tutkittavilla vakaan tilan aikainen AUC-arvojen geometrinen keskiarvo oli 71 500 ng•hr/ml ja C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo oli 13 000 ng/ml, kun letermoviiria annettiin suun kautta 480 mg kerran vuorokaudessa.

Letermoviiri saavutti vakaan tilan 9–10 vuorokaudessa, ja kumuloitumissuhde oli AUC-arvojen osalta 1,2 ja C_{max} -arvojen osalta 1.

Letermoviirin AUC arvioitiin kantasolusiirron saaneilla potilailla vaiheen 3 tutkimustiedoista populaatiofarmakokineettisiä analyysejä käyttäen (ks. taulukko 4). Lääkeainealtistuksen erot hoito-ohjelmien välillä eivät ole kliinisesti merkittäviä. Teho oli yhdenmukainen kaikilla tutkimuksissa P001 todetuilla altistustasoilla.

Taulukko 4: Letermoviirin AUC-arvot (ng•hr/ml) kantasolusiirron saaneilla potilailla

Hoito-ohjelma	Mediaani (90 %:n ennusteväli)*
480 mg suun kautta, ei siklosporiinia	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg laskimoon, ei siklosporiinia	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg suun kautta, siklosporiinin kanssa	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg laskimoon, siklosporiinin kanssa	70 300 (46 200, 106 000)
*Potilasjoukon post hoc -ennusteet populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaiheen 3 tutkimustietoja käyttäen	

Imeytyminen

Letermoviiri imeytyi nopeasti ja saavutti huippupitoisuuden plasmassa (T_{max}) 1,5–3,0 tunnin kuluttua (mediaani), ja pitoisuus pieneni kaksivaiheisesti. Kantasolusiirron saaneilla potilailla letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 35 %, kun letermoviiria annettiin 480 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ilman siklosporiinia. Hyötyosuuden yksilöiden välisen vaihtelun arvioitiin olevan noin 37 %.

Siklosporiinin vaikutus

Kantasolusiirron saaneilla potilailla siklosporiinin samanaikainen käyttö suurensi letermoviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtui OATP1B:n toiminnan estymisestä. Letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 85 %, kun potilaille annettiin letermoviiria 240 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yhdessä siklosporiinin kanssa.

Jos letermoviiria annetaan siklosporiinin kanssa, suositeltu letermoviiriannos on 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Ruoan vaikutus

Kun terveille tutkittaville annettiin letermoviiria 480 mg:n kerta-annoksena suun kautta standardin runsasrasvaisen ja kaloripitoisen aterian yhteydessä, letermoviirin kokonaisaltistus (AUC) ei muuttunut ja huippupitoisuus (C_{max}) suureni noin 30 %. Letermoviiri voidaan antaa suun kautta joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, kuten kliinisissä tutkimuksissa on tehty (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella laskimoon annetun letermoviirin vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvon arvioidaan olevan 45,5 litraa kantasolusiirron saaneilla potilailla.

Letermoviiri sitoutuu huomattavassa määrin (98,2 %) ihmisen plasman proteiineihin, arvioidusta pitoisuusalueesta (3–100 mg/l) riippumatta, *in vitro*. Pienemmillä pitoisuuksilla havaittiin kyllästymistä. Vereen ja plasmaan jakautuneen letermoviirin suhde on 0,56 ja riippumaton arvioidusta pitoisuusalueesta (0,1–10 mg/l) *in vitro*.

Prekliinisissä jakautumistutkimuksissa letermoviiri jakautuu eri elimiin ja kudoksiin siten, että suurimmat pitoisuudet todetaan ruoansulatuskanavassa, sapenjohtimessa ja maksassa ja pienimmät pitoisuudet aivoissa.

Biotransformaatio

Letermoviirista peräisin olevat aineosat plasmassa ovat suurimmaksi osaksi muuttumatonta lähtöainetta (96,6 %). Plasmassa ei havaita merkittäviä metaboliitteja. Letermoviiri eliminoituu osittain UGT1A1/1A3:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta.

Eliminaatio

Letermoviirin laskennallisen terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on noin 12 tuntia, kun letermoviiria annetaan terveille tutkittaville 480 mg laskimoon. Letermoviiri eliminoituu pääasiassa erittymällä sappeen sekä suoran glukuronidaation kautta. Tähän prosessiin osallistuvat lääkeaineita maksaan kuljettavat OATP1B1- ja -3-proteiinit sekä UGT1A1/3:n katalysoima glukuronidaatio.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin vakaan tilan aikaisen näennäisen puhdistuman arvioidaan olevan 4,84 l/h laskimoon annetun 480 mg:n annoksen jälkeen kantasolusiirron saaneilla potilailla. Puhdistuman yksilöiden välisen vaihtelun arvioidaan olevan 24,6 %.

Erittyminen

Kun radioaktiivisesti merkittyä letermoviiria annettiin suun kautta, 93,3 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen. Suurin osa letermoviirista erittyi sappeen muuttumattomana lähtöaineena ja vain pieni osa (6 % annoksesta) asyyli-glukuronidimetaboliittina ulosteeseen. Asyyli-glukuronidi on epästabiili ulosteessa. Letermoviirin erittyminen virtsaan oli hyvin vähäistä (< 2 % annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta

Sitoutumattoman letermoviirin AUC oli kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka B [CP-B], 7–9 pistettä) noin 81 % suurempi ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka C [CP-C], 10–15 pistettä) noin 4 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Letermoviirialtistuksen muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sitoutumattoman letermoviirin pitoisuus saattaa suurentua huomattavasti, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, johon liittyy kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sitoutumattoman letermoviirin AUC oli kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR 31–56,8 ml/min/1,73 m²) noin 115 % suurempi ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR 11,9–28,1 ml/min/1,73 m²) noin 81 % suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Kohtalaisesta tai vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta johtuvien letermoviirialtistuksen muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Loppuvaiheen munuaistautia sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Paino

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 18,7 % pienempi 80–100 kg painavilla kuin 67 kg painavilla potilailla. Tämä ero ei ole kliinisesti merkittävä.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 33,2 % suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla. Tämä muutos ei ole kliinisesti merkittävä.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin farmakokinetiikassa ei ole eroa naisten ja miesten välillä.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä ei vaikuta letermoviirin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Korjautumattomia kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin vain rotilla, kun systeeminen altistus (AUC) oli ≥ 3 -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltuja annoksia käytettäessä. Näitä haittavaikutuksia olivat siementiehyiden degeneraatio sekä oligotsoospermia ja soludebris lisäkiveksissä ja kivesten ja lisäkivesten painon lasku. Rotilla ei esiintynyt kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia altistustasolla, joka vastasi ihmisen altistusta (AUC) suositeltua annostusta käytettäessä. Kiveksiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu hiirillä eikä apinoilla suurimmilla testatuilla annostasoilla, joiden aikaansaama altistus oli hiirillä enintään 4-kertainen ja apinoilla enintään 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä. Tämän havainnon merkitystä ihmisille ei tunneta.

Tiedetään, että hydroksipropylibeetadeksi voi aiheuttaa rottien munuaisten vakuolisaatiota, kun sitä annetaan laskimoon suurempina annoksina kuin 50 mg/kg/vrk. Vakuolisaatiota havaittiin rottien munuaisissa, kun letermoviiria annettiin laskimoon formuloituna syklodekstriiniapuaineella, hydroksipropylibeetadeksillä (1500 mg/kg/vrk).

Karsinogeneesi

Letermoviirilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageneesi

Letermoviiri ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa, joita olivat mikrobeilla tehdyt mutageenisuustutkimukset, kiinanhamsterin munasarjasoluissa tehty kromosomipoikkeavuustutkimus ja hiiren mikrotumatutkimus *in vivo*.

Lisääntyminen

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen alkionkehityksen tutkimuksissa letermoviiri ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Urosrotilla havaittiin siittiöiden vähenemistä, siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä ja hedelmällisyyden laskua, kun systeeminen altistus oli ≥ 3 -kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä (ks. Yleinen toksisuus).

Letermoviiria saaneilla apinoilla ei havaittu viitteitä kiveksiin kohdistuvista haittavaikutuksista histopatologisen arvioinnin, kivesten koon mittauksen, veren hormonimääritysten (follikkeliä stimuloiva hormoni, inhibiini B ja testosteroni) ja siemennestetutkimuksen (siittiöiden määrä, liikkuvuus ja morfologia) perusteella, kun systeeminen altistus oli noin 2-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä.

Yksilönkehitys

Rotilla emoon kohdistuvia haittavaikutuksia (myös painonnousun hidastumista) havaittiin annostasolla 250 mg/kg/vrk (noin 11-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä). Jälkeläisillä havaittuja vaikutuksia olivat sikiöiden painon lasku ja hidastunut luutumisen, vähäinen sikiöiden turvotus, lyhyen napanuoran yleisempi esiintyminen ja nikamien, kylkiluiden ja lantion muutosten ja epämuodostumien lisääntyminen. Emoon tai yksilönkehitykseen kohdistuneita vaikutuksia ei havaittu annostasolla 50 mg/kg/vrk (noin 2,5-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä).

Kaniineilla emoon kohdistuvia haittavaikutuksia (myös kuolleisuutta ja keskenmenoja) havaittiin annostasolla 225 mg/kg/vrk (noin 2-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä). Jälkeläisillä havaittiin nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien ja muutosten lisääntymistä.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa letermoviiria annettiin suun kautta tiineille rotille. Yksilönkehitykseen kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu suurimmillakaan testatuilla altistustasoilla (2-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Povidoni (E1201)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (vain 480 mg:n tabletit) (E172)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkausissa on 28x1 tablettia yksittäispakatuissa polyamidi/alumiini/PVC – alumiini -läpipainopakkausissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24 elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
PREVYMIS 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PREVYMIS 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 240 mg (12 ml/injektiopullo) letermoviiria.
Yksi millilitra sisältää 20 mg letermoviiria.

PREVYMIS 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 480 mg (24 ml/injektiopullo) letermoviiria.
Yksi millilitra sisältää 20 mg letermoviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg (1 mmol) natriumia yhdessä 240 mg:n injektiopullossa.
Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg (2 mmol) natriumia yhdessä 480 mg:n injektiopullossa.

Yksi 240 mg:n annos (12 ml:n injektiopullo) tätä lääkevalmistetta sisältää 1800 mg hydroksiipropylibeetadeksiä (syklodekstriiniä).
Yksi 480 mg:n annos (24 ml:n injektiopullo) tätä lääkevalmistetta sisältää 3600 mg hydroksiipropylibeetadeksiä (syklodekstriiniä).

Ks. lisätietoja kohdasta 4.2.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)
Kirkas väritön liuos
pH 7–8

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PREVYMIS on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) uudelleenaktivoitumisen ja viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyyn allogeenisen kantasolusiirron (HSCT) saaneille CMV-seropositiivisille aikuisille potilaille.

Viruslääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

PREVYMIS-hoidon aloittavan lääkärin pitää olla perehtynyt allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden hoitoon.

Annostus

PREVYMIS on saatavana myös suun kautta otettavana lääkemuotona (240 mg ja 480 mg kalvopäällysteiset tabletit).

PREVYMIS tabletteja ja infuusiokonsentraattia, liuosta varten, voidaan käyttää toistensa vaihtoehtoina lääkärin harkinnan mukaan, eikä annosta tarvitse muuttaa.

Suositteltu PREVYMIS-annos on 480 mg kerran vuorokaudessa.

PREVYMIS-hoito aloitetaan kantasolusiirron jälkeen. PREVYMIS voidaan aloittaa samana päivänä, kun kantasolusiirto tehdään, mutta kuitenkin viimeistään 28 vuorokauden kuluttua kantasolusiirrosta. PREVYMIS-hoito voidaan aloittaa ennen siirteen tarttumista tai sen jälkeen. Profylaktista PREVYMIS-hoitoa jatketaan 100 vuorokauden ajan siirron jälkeen.

Yli 100 vuorokautta kestävä letermoviirihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Jotkut potilaat, joilla sytomegaloviruksen myöhäisen uudelleenaktivoitumisen riski on suuri, voivat hyötyä pitkäaikaisesta, yli 100 vuorokautta kestävästä letermoviiriprofylaksista (ks. kohta 5.1). Yli 100 vuorokautta kestävä letermoviiriprofylaksi edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia.

Annoksen säätäminen

Jos PREVYMIS-hoitoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, PREVYMIS-annos on laskettava tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

- Jos siklosporiini aloitetaan PREVYMIS-hoidon aloittamisen jälkeen, PREVYMIS-annostusta on pienennettävä seuraavasta annoksesta lähtien tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiini lopetetaan PREVYMIS-hoidon aloittamisen jälkeen, PREVYMIS-annostus on nostettava seuraavasta annoksesta lähtien tasolle 480 mg kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiinihoito keskeytetään tilapäisesti suurten siklosporiinipitoisuuksien vuoksi, PREVYMIS-annosta ei tarvitse muuttaa.

Jos annos jää väliin

Jos annos jää väliin, se on annettava potilaalle mahdollisimman pian. Jos on jo seuraavan annoksen aika, jätä unohtunut annos väliin ja jatka tavallisen annostusaikataulun mukaan. Älä anna seuraavaa annosta kaksinkertaisena äläkä anna suurempaa annosta kuin potilaalle on määrätty.

Erityisryhmät

Iäkkäät

PREVYMIS-annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta ei vaadi PREVYMIS-annoksen muuttamista. PREVYMIS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

PREVYMIS-hoitoa ei suositella potilaille, joilla kohtalaiseen maksan vajaatoimintaan liittyy kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

PREVYMIS-annoksen sovittamista ei suositella lievässä, kohtalaisessa eikä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Dialyysihoitoa tarvitseville ja muille loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille ei voida antaa annostussuosituksia. Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden hoidossa.

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää hydroksipropyylibeetadeksia. Hydroksipropyylibeetadeksin aikaansaaman kliinisen altistuksen odotetaan olevan noin 3600 mg/vrk, kun letermoviiria annetaan laskimoon 480 mg:n annoksina. Hydroksipropyylibeetadeksin aiheuttamia munuaisvaurioita ei esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa, joissa letermoviiria annettiin laskimoon enintään 47 vuorokauden ajan. PREVYMIS-hoitoa saavilla kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min) saattaa esiintyä hydroksipropyylibeetadeksin kumuloitumista (ks. kohta 53). Näiden potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tarkoin.

Pediatriset potilaat

PREVYMIS-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Vain laskimoon.

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen käyttöä.

Laimennettu PREVYMIS-liuos on annettava steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen (PES-suodattimen) läpi. Älä anna laimennettua liuosta muun suodattimen kuin steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen läpi.

PREVYMIS-valmisteen saa antaa vain infuusiona laskimoon. PREVYMIS-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Laimentamisen jälkeen PREVYMIS annetaan infuusiona laskimoon perifeerisen katetrin tai keskuslaskimokatetrin kautta siten, että kokonaisaika on noin 60 minuuttia. Koko infuusiopussin sisältö annetaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen käyttö torajyväalkaloidien kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen käyttö mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kun letermoviiria käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa:

Dabigatraania, atorvastatiinia, simvastatiinia, rosuvastatiinia tai pitavastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytomegaloviruksen DNA:n (CMV-DNA:n) seuranta

Letermoviirin turvallisuus ja teho on osoitettu potilailla, joilla CMV-DNA-määrityksen tulos oli negatiivinen ennen profylaktisen hoidon aloittamista. CMV-DNA-arvoa seurattiin viikoittain viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen ja sen jälkeen kahden viikon välein viikolle 24 asti. Jos veren CMV-DNA-määrä oli kliinisesti merkittävä tai potilaalla oli viruksen aiheuttama tauti, letermoviiriprofylaksi lopetettiin ja aloitettiin tavanomainen ennakkoiva hoito tai muu tavanomainen hoito. Jos potilaalle oli aloitettu letermoviiriprofylaksi ja myöhemmin todettiin, että lähtötilanteen CMV-DNA-arvo oli positiivinen, profylaktista hoitoa voitiin jatkaa, elleivät ennakoivan hoidon kriteerit täytyneet (ks. kohta 5.1).

Lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin liittyvä haittavaikutusten riski tai hoitotehon heikkeneminen

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa tunnettuihin tai mahdollisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin, joista jotkut voivat aiheuttaa:

- mahdollisesti kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, jotka johtuvat samanaikaisesti annetun toisen lääkevalmisteen tai letermoviirin pitoisuuden suurenemisesta
- samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuden pienenemisen plasmassa, mikä voi heikentää tämän valmisteen hoitotehoa.

Taulukossa 1 on vaiheittaiset ohjeet näiden tunnettujen tai mahdollisesti merkittävien yhteisvaikutusten ehkäisystä tai hoidosta sekä annostussuosituksiset (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos PREVYMIS-valmistetta käytetään yhdessä sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen pitoisuusalue (esim. alfentaniili, fentanyl ja kinidiini), sillä yhteiskäyttö saattaa suurentaa CYP3A:n substraattien pitoisuutta plasmassa. On suositeltavaa seurata potilaiden tilaa tarkoin ja/tai muuttaa samanaikaisesti käytettävien CYP3A:n substraattien annosta (ks. kohta 4.5).

Yleisesti suositellaan, että siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia seurataan tavanomaista tiheämmin 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoiton aloittamisen ja lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5) ja sen jälkeen, kun letermoviirin antoreittiä on muutettu.

Letermoviiri on entsyymien ja kuljettajaproteiinien kohtalainen induktori. Induktio saattaa pienentää joidenkin sellaisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, joiden metaboliaan ja kuljetukseen nämä proteiinit osallistuvat (ks. kohta 4.5). Siksi suositellaan vorikonatsolin terapeutisen tason seurantaa (Therapeutic Drug Monitoring (TDM)). Dabigatraanin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi johtaa dabigatraanin tehon heikkenemiseen.

Letermoviiri saattaa suurentaa OATP1B1/3:n kuljettamien lääkeaineiden, kuten monien statiinien, pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5 ja taulukko 1).

Antaminen steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen läpi

PREVYMIS-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, saattaa sisältää vähäisen määrän valmisteeseen liittyviä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia. Laimennetun PREVYMIS-liuoksen antaminen edellyttää aina steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen käyttöä, riippumatta siitä, näkyykö injektiopullossa tai laimennetussa liuoksessa tällaisia valmisteeseen liittyviä hiukkasia (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg (1 mmol) natriumia per 240 mg:n injektiopullo, mikä vastaa 1,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg (2 mmol) natriumia per 480 mg:n injektiopullo, mikä vastaa 2,30 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

Syklodekstriini

Tämä lääkevalmiste sisältää 1800 mg hydroksipropyylibeetadeksiä (syklodekstriiniä) jokaista 12 ml:n injektiopulloa kohden (240 mg:n annos)

Tämä lääkevalmiste sisältää 3600 mg hydroksipropyylibeetadeksiä (syklodekstriiniä) jokaista 24 ml:n injektioampullia kohden (480 mg:n annos)

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa lääkeainealtistuksen eroista letermoviirin eri hoito-ohjelmien välillä

- Arvioitu plasman letermoviirialtistus vaihtelee käytetystä annostuksesta riippuen (ks. taulukko kohdassa 5.2). Siksi letermoviirin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutusten kliiniset seurausvaikutukset riippuvat letermoviirin annostuksesta ja siitä, annetaanko letermoviiria yhdessä siklosporiinin kanssa.
- Siklosporiinin ja letermoviirin yhteiskäyttö saattaa voimistaa tai lisätä muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin kohdistuvia vaikutuksia verrattuna yksinään annettuun letermoviiriin (ks. taulukko 1).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus letermoviiriin

Letermoviiri eliminoituu *in vivo* erittymällä sappeen ja glukuronidaation kautta. Näiden eliminoitumisteiden suhteellista merkitystä ei tunneta. Molempiin eliminoitumisteihin liittyy aktiivinen siirtyminen maksasoluun lääkeaineita maksaan kuljettavien OATP1B1/3-proteiinien välityksellä. Maksasoluihin siirtymisen jälkeen letermoviirin glukuronidaatio tapahtuu UGT1A1:n ja -3:n välityksellä. Lisäksi suolistossa ja maksassa näyttää tapahtuvan letermoviirin uloskuljetusta P-gp:n ja BCRP:n välittämänä (ks. kohta 5.2).

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien induktorit

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö (yhdessä siklosporiinin kanssa tai ilman sitä) voimakkaiden ja kohtalaiden kuljettajaproteiinien (kuten P-gp:n) ja/tai entsyymien (kuten UGT-entsyymien) induktoreiden kanssa ei ole suositeltavaa, koska se voi johtaa letermoviirialtistuksen pienenemiseen terapeuttisen tason alapuolelle (ks. taulukko 1).

- Voimakkaita induktoreita ovat esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), rifabutiini ja fenobarbitaali.
- Kohtalaisia induktoreita ovat esimerkiksi tioridatsiini, modafiniili, ritonaviiri, lopinaviiri, efavirentsi ja etraviriini.

Rifampisiinin samanaikainen käyttö suurensi aluksi letermoviirin pitoisuuksia plasmassa (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n estymisen vuoksi), mikä ei ollut kliinisesti merkityksellistä, ja sen jälkeen letermoviirin pitoisuudet plasmassa pienenevät kliinisesti merkityksellisesti (P-gp:n/UGT:n induktion vuoksi), kun rifampisiinin samanaikaista käyttöä jatkettiin (ks. taulukko 1).

Muiden lääkevalmisteiden muut vaikutukset letermoviiriin, kun letermoviiria annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa

OATP1B1:n tai -3:n estäjät

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät OATP1B1/3-kuljettajien toimintaa, voi johtaa letermoviiripitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Jos PREVYMIS-valmistetta annetaan samanaikaisesti siklosporiinin (OATP1B1/3:n voimakkaan estäjän) kanssa, suositeltu PREVYMIS-annos on 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. taulukko 1 ja kohdat 4.2 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos muita OATP1B1/3:n estäjiä annetaan samanaikaisesti letermoviirin ja siklosporiinin kanssa.

- OATP1B1:n estäjiä ovat esimerkiksi gemfibrotsiili, erytromysiini, klaritromysiini ja monet proteaasimestäjät (atatsanaviiri, simepreviiri).

P-gp:n/BCRP:n estäjät

In vitro -tulokset osoittavat, että letermoviiri on P-gp:n/BCRP:n substraatti. Itrakonatsolin aikaansaamasta P-gp:n/BCRP:n toiminnan estymisestä johtuvat plasman letermoviiripitoisuuden muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Letermoviirin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Lääkevalmisteet, jotka eliminoituvat pääasiassa metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen välityksellä

Letermoviiri on entsyymien ja kuljettajaproteiinien yleinen induktori *in vivo*. Ellei tietyn entsyymin tai kuljettajan toiminta ole myös estynyt (ks. jäljempänä), induktiovaikutus on todennäköinen. Siksi letermoviiri saattaa pienentää samanaikaisesti käytettävien pääasiassa metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa ja mahdollisesti heikentää niiden tehoa.

Induktiovaikutuksen voimakkuus riippuu letermoviirin antoreitistä ja siitä, käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia. Induktiovaikutuksen arvellaan olevan suurimmillaan, kun letermoviirihoito on kestänyt 10–14 vuorokautta. Kohteena olevan lääkkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika vaikuttaa myös siihen, milloin plasman lääkeainepitoisuuteen kohdistuva vaikutus on suurimmillaan.

Letermoviiri on CYP3A:n, CYP2C8:n, CYP2B6:n, BCRP:n, UGT1A1:n, OATP2B1:n ja OAT3:n estäjä *in vitro* pitoisuuksina, joilla on merkitystä *in vivo*. Saatavilla on *in vivo* -tutkimuksia, joissa on tarkasteltu CYP3A4:ään, P-gp:hen, OATP1B1/3:een ja lisäksi CYP2C19:ään kohdistuvaa nettovaikutusta. Muihin lueteltuihin entsyymeihin ja kuljettajaproteiineihin kohdistuvaa nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta. Yksityiskohtaiset tiedot on esitetty alla.

Ei tiedetä, vaikuttaako letermoviiri piperasilliiniin/tatsobaktaamin, amfoterisiini B:n ja mikafungiinin pitoisuuksiin. Letermoviirin ja näiden lääkeaineiden mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Altistuksen pieneneminen induktion seurauksena on teoriassa mahdollista, mutta tämän vaikutuksen voimakkuutta ja siten sen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä.

CYP3A-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Letermoviiri on CYP3A:n kohtalainen estäjä *in vivo*. PREVYMIS-valmisteeseen ja suun kautta annettavan midatsolaamin (CYP3A:n substraatin) yhteiskäyttö johtaa plasman midatsolaamipitoisuuden suurenemiseen 2–3-kertaiseksi. PREVYMIS-valmisteeseen yhteiskäyttö saattaa suurentaa samanaikaisesti annettujen CYP3A:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi tietyt immunosuppressiiviset valmisteet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi), HMG-CoA-reduktaasin estäjät ja amiodaroni (ks. taulukko 1). Pimotsidia ja torajyväalkaloideja ei saa käyttää yhdessä PREVYMIS-valmisteeseen kanssa (ks. kohta 4.3).

CYP3A:n toimintaa estävän vaikutuksen voimakkuus riippuu letermoviirin antoreitistä ja siitä, käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia.

Ajasta riippuvan estovaikutuksen ja samanaikaisen induktiovaikutuksen vuoksi entsyymin toimintaa estävä nettovaikutus saavutetaan ehkä vasta 10–14 vuorokauden kuluttua. Kohteena olevan lääkkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika vaikuttaa myös siihen, milloin plasman lääkeainepitoisuuteen kohdistuva vaikutus on suurimmillaan. Kun hoito lopetetaan, kestää 10–14 vuorokautta ennen kuin estovaikutus häviää. Jos pitoisuuksia seurataan, niiden seuraamista suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoitoon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4) ja sen jälkeen, kun letermoviirin antoreittiä on muutettu.

OATP1B1/3-proteiinien kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on OATP1B1/3-kuljettajapolypeptidien estäjä. PREVYMIS-valmiste saattaa suurentaa samanaikaisesti annettujen OATP1B1/3:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi HMG-CoA-reduktaasin estäjät, feksofenadiini, repaglinidi ja glyburidi (ks. taulukko 1). Kun verrataan ilman siklosporiinia annettuja letermoviirin hoito-ohjelmia

keskenään, vaikutus on voimakkaampi laskimoon annetun kuin suun kautta annetun letermoviirin jälkeen.

Muihin samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin kohdistuva OATP1B1/3:n toimintaa estävä vaikutus on todennäköisesti voimakkaampi, kun PREVYMIS annetaan yhdessä siklosporiinin (voimakkaan OATP1B1/3:n estäjän) kanssa. Tämä on otettava huomioon, kun letermoviirin hoito-ohjelmaa muutetaan OATP1B1/3:n substraatin käytön aikana.

CYP2C9 ja/tai CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö vorikonatsolin (CYP2C19:n substraatin) kanssa pienentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, mikä osoittaa, että letermoviiri on CYP2C19:n induktori. Todennäköisesti myös CYP2C9 indusoituu. Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C9:n ja/tai CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia, jotka voivat laskea terapeuttisen tason alapuolelle.

- Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi varfariini, vorikonatsoli, diatsepaami, lansopratsoli, omepratsoli, esomepratsoli, pantopratsoli, tilidiini, tolbutamidi (ks. taulukko 1).

Vaikutuksen arvellaan olevan vähäisempi, kun letermoviiri annetaan suun kautta ilman siklosporiinia, kuin jos letermoviiri annetaan laskimoon siklosporiinin kanssa tai ilman siklosporiinia tai jos se annetaan suun kautta siklosporiinin kanssa. Tämä on otettava huomioon, kun letermoviirin hoito-ohjelmaa muutetaan CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraatin käytön aikana. Kehotetaan tutustumaan yllä oleviin induktiota koskeviin yleisiin tietoihin ja yhteisvaikutuksen ajankohtiin.

CYP2C8-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Letermoviiri estää CYP2C8-entsyymin toimintaa *in vitro*, mutta induktiopotentiaalinsa perusteella se voi myös indusoida CYP2C8-entsyymiä. Nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta.

- Repaglinidi on esimerkki lääkevalmisteesta, joka metaboloituu pääasiassa CYP2C8-entsyymin välityksellä (ks. taulukko 1). Repaglinidin ja letermoviirin samanaikaista käyttöä ei suositella yhdessä siklosporiinin kanssa eikä ilman siklosporiinia.

Suoliston P-gp:n kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on suoliston P-gp:n induktori. PREVYMIS saattaa pienentää samanaikaisesti annettujen pääasiassa suoliston P-gp:n kuljettamien lääkevalmisteiden, kuten dabigatranin ja sofosbuviirin, pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävästi.

CYP2B6:n, UGT1A1:n välityksellä metaboloituvat tai BCRP:n tai OATP2B1:n kuljettamat lääkevalmisteet

Letermoviiri on yleinen induktori *in vivo*, mutta sen on myös havaittu estävän CYP2B6:n, UGT1A1:n, BCRP:n ja OATP2B1:n toimintaa *in vitro*. Nettovaikutusta *in vivo* ei tunneta. Siksi näiden entsyymien tai kuljettajien substraatteina toimivien lääkevalmisteiden pitoisuus plasmassa voi suurentua tai pienentyä, kun niitä annetaan yhdessä letermoviirin kanssa. Lisäseuranta suositella. Tämä on tarkistettava näiden lääkevalmisteiden valmistetiedoista.

- Esimerkki CYP2B6-entsyymin välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista on bupropioni.

- Esimerkkejä UGT1A1:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat raltegraviiri ja dolutegraviiri.

- Esimerkkejä BCRP:n kuljettamista lääkevalmisteista ovat rosuvastatiini ja sulfasalatsiini.

- Esimerkki OATP2B1:n kuljettamasta lääkevalmisteesta on seliprololi.

Munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) kuljettamat lääkevalmisteet

In vitro -tiedot osoittavat, että letermoviiri on OAT3:n estäjä, joten letermoviiri voi olla OAT3:n estäjä *in vivo*. OAT3:n kuljettamien lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua.

- Esimerkkejä OAT3:n kuljettamista lääkevalmisteista ovat siprofloksasiini, tenofoviiri, imipeneemi ja silastatiini.

Yleistä

Jos samanaikaisesti käytettävien muiden lääkkeiden annoksia sovitetaan PREVYMIS-hoidon vuoksi, annoksia on säädettävä uudelleen, kun PREVYMIS-hoito päättyy. Annoksen säätö saattaa olla tarpeen myös, jos antoreittiä muutetaan tai immunosuppressiivista lääkettä vaihdetaan.

Taulukossa 1 luetellaan varmistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset. Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat PREVYMIS-valmisteesta tehtyihin tutkimuksiin tai ne ovat ennakoituja yhteisvaikutuksia, joita PREVYMIS-hoidon aikana saattaa esiintyä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset yhteiskäytössä. On huomioitava, että taulukko ei ole kattava vaan antaa esimerkkejä kliinisesti merkityksellisistä yhteisvaikutuksista. Tietoja lääkeaineiden yhteisvaikutuksista on myös tekstiosuudessa edellä.

Ellei toisin mainita, yhteisvaikutustutkimukset on tehty suun kautta annettavalla letermoviirilla ilman siklosporiinia. On otettava huomioon, että yhteisvaikutusten mahdollisuus ja kliiniset seurausvaikutukset saattavat olla erilaisia riippuen siitä, annetaanko letermoviiri suun kautta vai laskimoon ja käytetäänkö samanaikaisesti siklosporiinia. Jos antoreittiä muutetaan tai jos immunosuppressiivista lääkettä vaihdetaan, on perehdyttävä uudelleen yhteiskäyttöä koskeviin suosituksiin.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Antibiootit		
nafsilliini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Nafsilliini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja nafsilliinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Sienilääkkeet		
flukonatsoli (400 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena)	↔ flukonatsoli AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermoviiri AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Yhteisvaikutuksia vakaassa tilassa ei ole tutkittu. Odotetut; ↔ flukonatsoli ↔ letermoviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
itrakonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)/letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↔ itrakonatsoli AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermoviiri AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
posakonatsoli [‡] (300 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔ posakonatsoli AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
vorikonatsoli [‡] (200 mg kahdesti vuorokaudessa) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↓ vorikonatsoli AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19:n induktio)	Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, suositellaan vorikonatsolin terapeuttisen tason seuranta 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoito aloittamisen tai lopettamisen jälkeen tai kun letermoviirin antoreittiä on muutettu tai immunosuppressiivinen lääke on vaihdettu.
Mykobakteerilääkkeet		
rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Rifabutiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
rifampisiini		
(600 mg kerta-annoksena suun kautta) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena suun kautta)	↔ letermoviiri AUC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n esto)	
(600 mg kerta-annoksena laskimoon) / letermoviiri (480 mg kerta-annoksena suun kautta)	↔ letermoviiri AUC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n esto)	
(600 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) / letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↓ letermoviiri AUC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3:n ja/tai P-gp:n eston ja P-gp:n/UGT:n induktion summa)	
(600 mg kerran vuorokaudessa suun kautta (24 tuntia rifampisiinin jälkeen)) [§] / letermoviiri (480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)	↓ letermoviiri AUC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp:n/UGT:n induktio)	
Psykoosilääkkeet		
tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Tioridatsiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja tioridatsiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Endoteliiniantagonistit		
bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Bosentaani saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja bosentaanin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Viruslääkkeet		
asikloviiri [‡] (400 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔ asikloviiri AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
valasikloviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ valasikloviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Mäkikuisma saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
HIV-lääkevalmisteet		
efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio) ↑ tai ↓ efavirentsi (CYP2B6:n esto tai induktio)	Efavirentsi saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
etraviriini, nevirapiini, ritonaviiri, lopinaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Nämä viruslääkkeet saattavat pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen samanaikaista käyttöä näiden viruslääkkeiden kanssa ei suositella.
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
atorvastatiini [‡] (20 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↑ atorvastatiini AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A:n, OATP1B1/3:n esto)	Statiiniin liittyvien haittatapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin. Atorvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, kun sitä annetaan yhdessä PREVYMIS-valmisteen kanssa [#] . Asiaa ei ole tutkittu, mutta plasman atorvastatiinipitoisuuden arvellaan suurenevan enemmän, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa kuin jos sitä annetaan ilman siklosporiinia. Atorvastatiinia ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[†] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
simvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ HMG-CoA-reduktaasin estäjät (CYP3A:n, OATP1B1/3:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa olennaisesti näiden statiinien pitoisuuksia plasmassa. Yhteiskäyttöä pelkän PREVYMIS-valmisteen kanssa ei suositella. Näitä statiineja ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa,.
fluvastatiini, pravastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ HMG-CoA-reduktaasin estäjät (OATP1B1/3:n ja/tai BCRP:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa statiinin pitoisuutta plasmassa. Statiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, kun PREVYMIS-valmistetta annetaan yhtäaikaan näiden statiinien kanssa [#] . Statiiniin liittyvien haittapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin. Jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, pravastatiinin käyttöä ei suositella ja fluvastatiinin annosta voi olla tarpeen pienentää [#] . Statiiniin liittyvien haittapahtumien, kuten myopatian, mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin.
Immunosuppressiiviset aineet		
siklosporiini (50 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg/vrk)	↑ siklosporiini AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A:n esto)	Jos PREVYMIS-hoitoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, PREVYMIS-annos on laskettava tasolle 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).
siklosporiini (200 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg/vrk)	↑ letermoviiri AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3:n esto)	Siklosporiinin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja siklosporiinin annosta on muutettava sen mukaisesti [#] .
mykofenolaattimofetiili (1 g kerta-annoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	↔ mykofenolihappo AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermoviiri AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
sirolimuusi [‡] (2 mg kertaannoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↑ sirolimuusi AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p> <p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri</p>	<p>Sirolimuusin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja sirolimuusin annosta on muutettava sen mukaisesti[#].</p> <p>Sirolimuusipitoisuuden tiheää seurantaa suositellaan, kun siklosporiini lisätään PREVYMIS-hoitoon tai kun siklosporiinin käyttö lopetetaan.</p> <p>Kun PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, myös sirolimuusin valmistetiedoista on tarkistettava annostussuositukset, jotka koskevat sirolimuusin käyttöä yhdessä siklosporiinin kanssa.</p> <p>Sirolimuusin pitoisuus saattaa suurentua enemmän, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, kuin jos sitä annetaan ilman siklosporiinia.</p>
takrolimuusi (5 mg kertaannoksena) / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↑ takrolimuusi AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Takrolimuusin pitoisuutta kokoveressä on seurattava tiheästi PREVYMIS-hoidon aikana, kun PREVYMIS-valmisteen antoreittiä muutetaan ja PREVYMIS-hoitoa lopetettaessa, ja takrolimuusin annosta on muutettava sen mukaisesti[#].</p>
takrolimuusi (5 mg kertaannoksena) / letermoviiri (80 mg kahdesti vuorokaudessa)	<p>↔ letermoviiri AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Ehkäisytabletit		
etinyyliestradioli (EE) (0,03 mg) / levonorgestreeli (LNG) [‡] (0,15 mg) kertaannoksena / letermoviiri (480 mg/vrk)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Muut systeemisesti vaikuttavat suun kautta otettavat hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	↓ Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	Letermoviiri saattaa pienentää muiden suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, mikä vaikuttaa niiden tehoon. Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käytettäessä on valittava etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältäviä valmisteita riittävän ehkäisytehon varmistamiseksi.
Diabeteslääkkeet		
repaglinidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ tai ↓ repaglinidi (CYP2C8:n induktio, CYP2C8:n ja OATP1B:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa tai pienentää repaglinidin pitoisuuksia plasmassa. (Nettovaikutusta ei tunneta.) Yhteiskäyttöä ei suositella. Plasman repaglinidipitoisuuden arvellaan suurenevan, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, mikä johtuu siklosporiinin OATP1B:n estoa voimistavasta vaikutuksesta. Yhteiskäyttöä ei suositella [#] .
glyburidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ glyburidi (OATP1B1/3:n esto, CYP3A:n esto, CYP2C9:n induktio)	Letermoviiri saattaa suurentaa glyburidin pitoisuuksia plasmassa. Glukoosipitoisuuksien tiheää seuranta suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoito aloittamisen tai lopettamisen jälkeen ja kun letermoviirin antoreittiä on muutettu. Jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, annostussuositukset on tarkistettava myös glyburidin valmistetiedoista.
Epilepsialääkkeet (ks. myös teksti)		
karbamatsepiini, fenobarbitaali	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Karbamatsepiini ja fenobarbitaali saattavat pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio) ↓ fenytoiini (CYP2C9/19:n induktio)	Fenytoiini saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. Letermoviiri saattaa pienentää fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Oraaliset antikoagulantit		
varfariini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ varfariini (CYP2C9:n induktio)	Letermoviiri saattaa pienentää varfariinin pitoisuuksia plasmassa. INR-arvoja (International Normalised Ratio) on seurattava tiheästi, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti PREVYMIS-valmisteen kanssa [#] . Seuranta suositellaan 2 ensimmäisen viikon ajan letermoviirihoitoon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen ja kun letermoviirin antoreittiä on muutettu tai immunosuppressiivinen lääke on vaihdettu.
dabigatraani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ dabigatraani (suoliston P-gp:n induktio)	Letermoviiri saattaa pienentää dabigatraanin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää dabigatraanin tehoa. Dabigatraanin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi johtaa dabigatraanin tehon heikkenemiseen. Dabigatraania ei saa käyttää, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa.

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen [†] AUC- ja C _{max} -keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
Unilääkkeet		
<p>midatsolaami (1 mg kerta-annoksena laskimoon) / letermoviiri (240 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)</p> <p>midatsolaami (2 mg kerta-annoksena suun kautta) / letermoviiri (240 mg kerran vuorokaudessa suun kautta)</p>	<p>↑ midatsolaami Laskimoon: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>Suun kautta: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation havaitsemiseksi, kun PREVYMIS-valmistetta käytetään yhtäaikaa midatsolaamin kanssa.</p> <p>Midatsolaamiannoksen säätämistä on harkittava[#]. Midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua enemmän, kun midatsolaamia annetaan suun kautta yhdessä letermoviirin kanssa kliinisenä annoksena kuin tutkittua annosta käytettäessä.</p>
Opioidiagonistit		
<p>Esimerkiksi: alfentaniili, fentanyl</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ CYP3A:n metaboloimat opioidit</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia on syytä tarkkailla tiheästi yhteiskäytön aikana. CYP3A:n metaboloimien opioidien annosta voi olla tarpeen muuttaa[#] (ks. kohta 4.4).</p> <p>Tarkkailua suositellaan myös, jos antoreittiä muutetaan. CYP3A:n metaboloimien opioidien pitoisuudet saattavat suurentua enemmän, jos PREVYMIS-valmistetta annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa. Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation havaitsemiseksi, kun PREVYMIS-valmistetta käytetään yhtäaikaa siklosporiinin ja alfentaniilin tai fentanyylin kanssa. Kehotetaan perehtymään asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin (ks. kohta 4.4).</p>
Rytmihäiriölääkkeet		
<p>amiodaroni</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ amiodaroni</p> <p>(ensisijaisesti CYP3A:n esto ja CYP2C8:n esto tai induktio)</p>	<p>Letermoviiri saattaa suurentaa amiodaronin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Amiodaroniin liittyviä haittavaikutuksia on syytä tarkkailla tiheästi yhteiskäytön aikana. Kun amiodaronia annetaan yhdessä PREVYMIS-valmisteen kanssa, amiodaronin pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti[#].</p>

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen[†] AUC- ja C_{max}-keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suosituks[‡] yhteiskäytöstä PREVYMIS-valmisteen kanssa
kinidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ kinidiini (CYP3A:n esto)	Letermoviiri saattaa suurentaa kinidiinin pitoisuuksia plasmassa. Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin, kun PREVYMIS-valmistettä annetaan yhtäaikaan kinidiinin kanssa. Kehotetaan perehtymään asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin [#] .
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet		
digoksiini [‡] (0,5 mg kerta-annoksena) / letermoviiri (240 mg kahdesti vuorokaudessa)	↔ digoksiini AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp:n induktio)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Protonipumpun estäjät		
omepratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ omepratsoli (CYP2C19:n induktio) Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri	Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Kliinisen tilan seuranta ja annoksen säätäminen saattavat olla tarpeen.
pantopratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ pantopratsoli (todennäköinen syy CYP2C19:n induktio) Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ letermoviiri	Letermoviiri saattaa pienentää CYP2C19:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Kliinisen tilan seuranta ja annoksen säätäminen saattavat olla tarpeen.
Valvetilaa ylläpitävät lääkkeet		
modafiiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ letermoviiri (P-gp:n/UGT:n induktio)	Modafiiniili saattaa pienentää letermoviirin pitoisuuksia plasmassa. PREVYMIS-valmisteen ja modafiiniilin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>*Tämä taulukko ei kata kaikkia mahdollisia yhteisvaikutuksia. [†] ↓ = pienenee, ↑ = suurenee, ↔ = ei kliinisesti merkittävää muutosta [‡] Yksisuuntainen yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin letermoviirin vaikutusta samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin. [§] Nämä tiedot koskevat rifampisiinin vaikutusta letermoviiriin 24 tunnin kuluttua viimeisen rifampisiiniannoksen ottamisesta. [#] Kehotetaan tutustumaan näiden valmisteiden valmistetietoihin.</p>		

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja letermoviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

PREVYMIS-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö letermoviiri ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet letermoviirin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko PREVYMIS-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu. Urosrotilla havaittiin korjautumattomia kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia ja hedelmällisyyden heikentymistä, mutta samaa vaikutusta ei havaittu uroshiirillä eikä urosapinoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

PREVYMIS-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla on esiintynyt PREVYMIS-hoidon aikana väsymystä ja huimausta, jotka voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

PREVYMIS-valmisteen turvallisuusarvio perustui vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen (P001), jossa kantasolusiirron saaneille potilaille annettiin joko PREVYMIS-hoitoa tai lumevalmistetta viikolle 14 asti kantasolusiirron jälkeen, ja hoidon turvallisuutta seurattiin viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi PREVYMIS-ryhmässä vähintään 1 prosentilla potilaista ja yleisemmin kuin lumeryhmässä, olivat: pahoinvointi (7,2 %), ripuli (2,4 %) ja oksentelu (1,9 %).

Yleisimmin raportoidut PREVYMIS-hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi (1,6 %), oksentelu (0,8 %) ja vatsakipu (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin potilailla, jotka saivat PREVYMIS-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa: Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2: PREVYMIS-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
<i>Hermosto</i>	
Melko harvinainen	makuhäiriö, päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Melko harvinainen	huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, oksentelu
Melko harvinainen	vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Melko harvinainen	kohonnut veren kreatiniiniarvo
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	väsytys, perifeerinen edeema

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

PREVYMIS-valmisteen yliannoksesta ei ole kokemusta ihmisillä. Vaiheen 1 kliinisissä tutkimuksissa 86 terveelle tutkittavalle annettiin PREVYMIS-valmistetta 720–1440 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan. Haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin käytettäessä kliinistä annostusta 480 mg/vrk. PREVYMIS-valmisteen yliannokseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Yliannostapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava haittavaikutusten havaitsemiseksi ja aloitettava sopiva oireenmukainen hoito.

Ei tiedetä, poistuuko PREVYMIS-valmiste merkittävässä määrin systeemisestä verenkierrosta dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkkeineet, ATC-koodi: J05AX18

Vaikutusmekanismi

Letermoviiri estää sytomegaloviruksen DNA:n terminaasikompleksin toimintaa, jota tarvitaan muodostuvien uusien virusten DNA:n pilkkoutumisessa ja pakkautumisessa. Letermoviiri häiritsee oikeanpituisten genomien muodostumista ja virionien kypsymistä.

Antiviraalinen teho

Letermoviirin EC₅₀-arvojen mediaani sytomegaloviruksen kliinisiä isolaatteja vastaan infektion soluviljelmämallissa oli 2,1 nM (vaihteluväli = 0,7–6,1 nM, n = 74).

Viruksen resistenssi

Soluviljelmässä

Sytomegaloviruksen geenit UL51, UL56 ja UL89 koodaavat sytomegaloviruksen DNA:n terminaasientsyymiin alayksiköitä. CMV-mutanteja, joiden herkkyys letermoviirille on alentunut, on todettu soluviljelmässä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät substituutioita, jotka paikantuvat pUL51-geeniin (P91S), pUL56-geeniin (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ja pUL89-geeniin (N320H, D344E), EC₅₀-arvot olivat 1,6 – < 10 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Näillä substituutioilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät pUL56-substituutioita N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ja R369T, EC₅₀-arvot olivat 10 – 9 300 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Osa näistä substituutioista on havaittu potilailla, joilla ehkäisevä hoito kliinisissä tutkimuksissa oli epäonnistunut (ks. seuraava kohta).

Kliinisissä tutkimuksissa

Vaiheen 2b tutkimuksessa letermoviiria verrattiin lumevalmisteeseen annostuksina 60, 120 tai 240 mg/vrk enintään 84 vuorokauden ajan 131:llä kantasolusiirron saaneella potilaalla. Tässä tutkimuksessa analysoitiin DNA-sekvenssi UL56-geenin tietyltä alueelta (aminohapot 231–369) näytteistä, jotka saatiin 12:lta letermoviirihoitoa saaneelta potilaalta, joilla profylaksi oli epäonnistunut ja joilta saatiin näytteet analyysiä varten. Yhdellä potilaalla (joka sai annostusta 60 mg/vrk) oli letermoviirille resistentti genotyyppivariantti (GV) (V236M).

Vaiheen 3 tutkimuksessa (P001) tehtiin UL56- ja UL89-geenien koko koodaavien alueiden DNA-sekvenssianalyysit näytteistä, jotka saatiin koko analyysijoukon 40:ltä letermoviirihoitoa saaneelta potilaalta, joilla ehkäisevä hoito epäonnistui ja joilta saatiin näytteet analyysiä varten. Kahdella potilaalla todettiin letermoviirille resistenttejä genotyyppivariantteja; molemmilla oli pUL56-geeniin paikantuvia substituutioita. Yhdellä potilaalla oli V236M-substituutio ja toisella potilaalla oli E237G-substituutio. Lisäksi yhdellä potilaalla, jolla oli havaittavissa olevaa sytomegaloviruksen DNA:ta lähtötilanteessa (ja jonka tietoja ei sen vuoksi sisällytetty koko analyysijoukkoon), oli pUL56-geenin substituutioita (C325W ja R369T), jotka havaittiin letermoviirihoiton lopettamisen jälkeen.

Ristiresistenssi

Ristiresistenssi ei ole todennäköistä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on erilainen vaikutusmekanismi. Letermoviiri tehoaa hyvin viruspopulaatioihin, joissa esiintyy substituutioita, jotka aiheuttavat resistenssiä sytomegaloviruksen DNA-polymeraasin estäjiä (gansikloviiria, sidofoviiria ja foskarneettia) kohtaan. Joukko rekombinantteja sytomegaloviruskantoja, joilla oli letermoviiriresistenssiä aiheuttavia substituutioita, oli hyvin herkkä sidofoviirille, foskarneetille ja gansikloviirille, lukuun ottamatta rekombinanttia kantaa, jossa oli pUL56 E237G -substituutio, jonka vaikutuksesta gansikloviiriherkkyys pienenee 2,1-kertaisesti villiin tyyppiin verrattuna.

Sydämen sähköinen toiminta

Enintään 960 mg:n annoksina laskimoon annetun letermoviirin vaikutusta QTc-aikaan verrattiin lumevalmisteeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen (moksifloksasiini 400 mg suun kautta) kerta-annoksilla tehdyssä satunnaistetussa 4-jaksoisessa vaihtovuoroisessa perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa oli mukana 38 tervettä tutkittavaa. Letermoviiri ei pidennä QTc-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin laskimoon annetun 960 mg:n annoksen jälkeen, kun pitoisuus plasmassa on noin 2 kertaa suurempi kuin laskimoon annetun 480 mg:n annoksen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

CMV-seroposiiviset allogeenisen kantasolusiirteen saaneet aikuiset

Letermoviirin tehoa sytomegalovirusinfektion tai viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyssä arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa monikeskus-lumevertailututkimuksessa (P001) aikuisilla allogeenisen kantasolusiirteen saaneilla CMV-seroposiivisilla potilailla. Potilaat saivat satunnaistetusti (2:1) joko letermoviiria 480 mg kerran vuorokaudessa (annos laskettiin 240 mg:aan, jos potilas sai samanaikaisesti siklosporiinia) tai lumevalmistetta. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuspaikan ja tutkimukseen otettaessa arvioitun sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisriskin (suuri tai pieni riski) mukaan. Letermoviirihoito aloitettiin kantasolusiirron jälkeen (0.–28. päivänä siirron jälkeen) ja sitä jatkettiin viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen. Letermoviiria annettiin joko suun kautta tai laskimoon, ja letermoviiriannos oli sama antoreitistä riippumatta. Potilaiden tilaa seurattiin ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman osalta viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen, ja seuranta jatkettiin vielä viikolle 48 asti.

Sytomegaloviruksen DNA-määriä seurattiin viikoittain viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen ja sen jälkeen kahden viikon välein viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen, ja jos veren CMV-DNA-määrän katsottiin olevan kliinisesti merkittävä, aloitettiin tavanomainen CMV-infektion ennakkoiva hoito. Potilaiden seuranta jatkettiin viikolle 48 kantasolusiirron jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneista 565 potilaasta 373 sai letermoviiria (mukaan lukien 99 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon) ja 192 sai lumevalmistetta (mukaan lukien 48 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon). Letermoviirihoito aloitettiin keskimäärin 9 vuorokauden (mediaani) kuluttua kantasolusiirrosta. Lähtötilanteessa siirre oli tarttunut 37 prosentilla potilaista. Potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 18–78 vuotta), 65 vuotta täyttäneitä potilaita oli 56 (15,0 %); 58 % oli miehiä, 82 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia tai afrikkalaisia ja 7 % latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteessa 50 % potilaista sai myeloablatiivista hoitoa, 52 % sai siklosporiinia ja 42 % takrolimuusia. Kantasolusiirron yleisimmät ensisijaiset syyt olivat akuutti myeloinen leukemia (38 %), myelodysplastinen oireyhtymä (15 %) ja lymfooma (13 %). Potilaista 12 % oli CMV-DNA-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa 31 prosentilla potilaista uudelleenaktivoitumisen riski oli suuri, mikä perustui vähintään yhteen seuraavista kriteereistä: HLA (human leukocyte antigen) -sopiva (sisarus)luovuttaja, jolla on vähintään yksi epäsopiisuus jossakin seuraavista kolmesta HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B tai -DR, haploidittinen luovuttaja, vapaaehtoinen rekisteriluovuttaja, jolla on vähintään yksi epäsopiisuus jossakin seuraavista neljästä HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B, -C ja -DRB1, napaveren kantasoluilla tehty siirto, *ex vivo* -siirre, josta T-solut on poistettu, systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativa 2. asteen tai vaikeampi kääntheishyljintä (GVHD).

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma

P001-tutkimuksessa ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman eli kliinisesti merkittävän sytomegalovirusinfektion kriteerit olivat sytomegalovirusinfektion ennakkoivan hoidon aloittamista vaativa CMV-DNA-määrä veressä tai sytomegaloviruksen kohde-elimen sairauden ilmaantuminen. Käytettiin menettelyä, jossa keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi (Non-Completer = Failure (NC=F)). Tämä tarkoittaa, että jos potilas keskeytti tutkimuksen ennen kuin kantasolusiirrosta oli kulunut 24 viikkoa tai potilaasta ei saatu tulosta viikolla 24 kantasolusiirron jälkeen, hoito katsottiin tehottomaksi.

Letermoviiri oli tehokkaampi kuin lume ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä, kuten taulukko 3 osoittaa. Arvioitu hoitojen välinen ero (-23,5 %) oli tilastollisesti merkitsevä (yksisuuntainen p-arvo < 0,0001).

Taulukko 3: P001: Tehon osoittavat tulokset kantasolusiirron saaneilla potilailla (keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi , koko analyysijoukko)

Parametri	Letermoviiri (N = 325) n (%)	Lume (N = 170) n (%)
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma (Niiden potilaiden osuus, joilla profylaksi epäonnistui viikkoon 24 mennessä)	122 (37,5)	103 (60,6)
Epäonnistumisen syyt [†]		
Kliinisesti merkittävä CMV-infektio	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-infektion ennakoivaa hoitoa vaativa CMV-DNA-määrä veressä	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV:n kohde-elimien sairaus	5 (1,5)	3 (1,8)
Keskeyttänyt tutkimuksen	56 (17,2)	27 (15,9)
Tulokset puuttuvat	9 (2,8)	5 (2,9)
Ositteen mukaan korjattu hoitojen välinen ero (letermoviiri – lume) [§]		
Ero (95 % CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-arvo	< 0,0001	

[†] Epäonnistumisryhmät ovat toisensa poissulkevia ja perustuvat ryhmien väliseen hierarkiaan mainituissa järjestyksessä.

[§] Hoitojen välisen prosentuaalisen vasteen eron 95 %:n luottamusvälit ja p-arvo laskettiin käyttäen ositteen mukaan korjattua Mantel-Haenszelin menetelmää, jossa ero painotettiin kummankin hoitohaaran otoskoon harmonisen keskiarvon mukaan ositekohtaisesti (suuri tai pieni riski). Tilastollisen merkitsevyyden kriteerinä käytettiin yksisuuntaista p-arvoa ≤ 0,0249.

FAS = koko analyysijoukko. Koko analyysijoukkoon kuuluvat satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimusvalmistetta, ja siitä on suljettu pois potilaat, joilla oli havaittavia määriä CMV-DNA:ta lähtötilanteessa. Puuttuvien arvojen käsitteleminen: Keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi. Tämä menettely tarkoittaa sitä, että hoito katsottiin tehottomaksi kaikissa tapauksissa, joissa potilaalla oli kliinisesti merkittävä CMV-infektio tai potilas keskeytti osallistumisensa tutkimukseen tai hänestä ei saatu viikon 24 käynti-ikkunan tuloksia kantasolusiirron jälkeen.

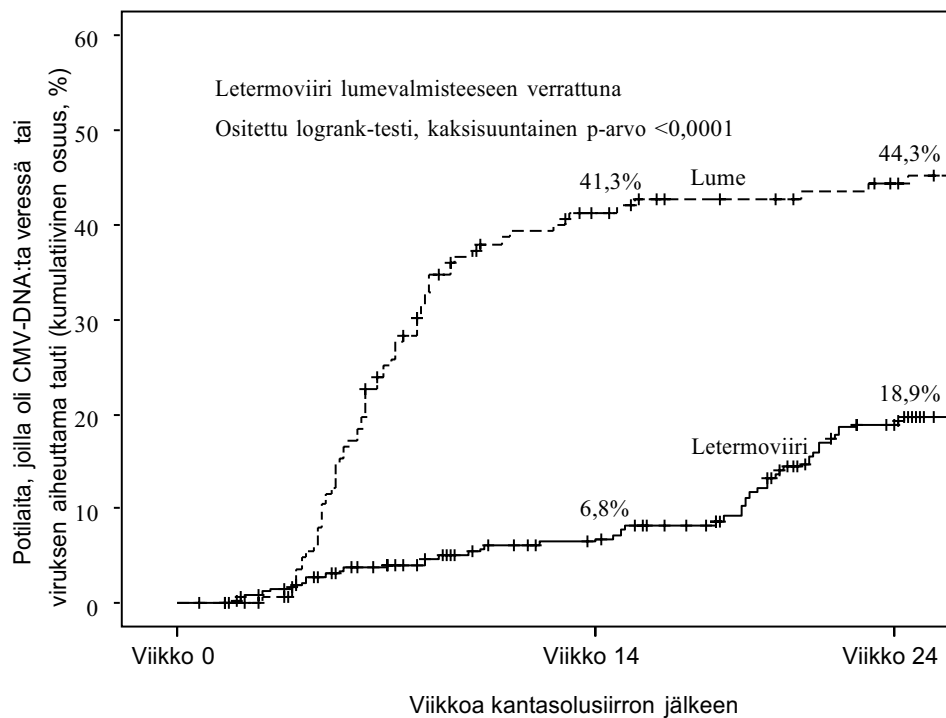
N = potilaiden lukumäärä kummassakin hoitoryhmässä.

n (%) = potilaiden lukumäärä (prosenttiosuus) kussakin alaryhmässä.

Huom: Niiden potilaiden osuus, joilla sytomegaloviruksen DNA oli määritysrajan yläpuolella 1. päivänä ja joille kehittyi kliinisesti merkittävä CMV-infektio, oli letermoviiriryhmässä 64,6 % (31/48) ja lumeryhmässä 90,9 % (20/22) viikkoon 24 mennessä kantasolusiirron jälkeen. Arvioitu ero (eron 95 %:n luottamusväli) oli -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), ja nimellinen yksisuuntainen p-arvo oli < 0,0048.

Tekijöitä, jotka liittyivät CMV-DNA:n esiintymiseen letermoviiria saaneiden potilaiden veressä, kun kantasolusiirrosta oli kulunut yli 14 viikkoa, olivat korkea sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisen riski lähtötilanteessa, käänteishyljintä (GVHD), kortikosteroidien käyttö ja CMV-seronegatiivinen luovuttaja.

Kuva 1: P001: Kaplan–Meier-kuvaaja CMV-infektion ennakoivan hoidon aloittamisajankohdasta tai CMV:n kohde-elimien sairauden ilmaantumisesta kantasolusiirron saaneilla potilailla 24 viikon aikana kantasolusiirron jälkeen (koko analyysijoukko)

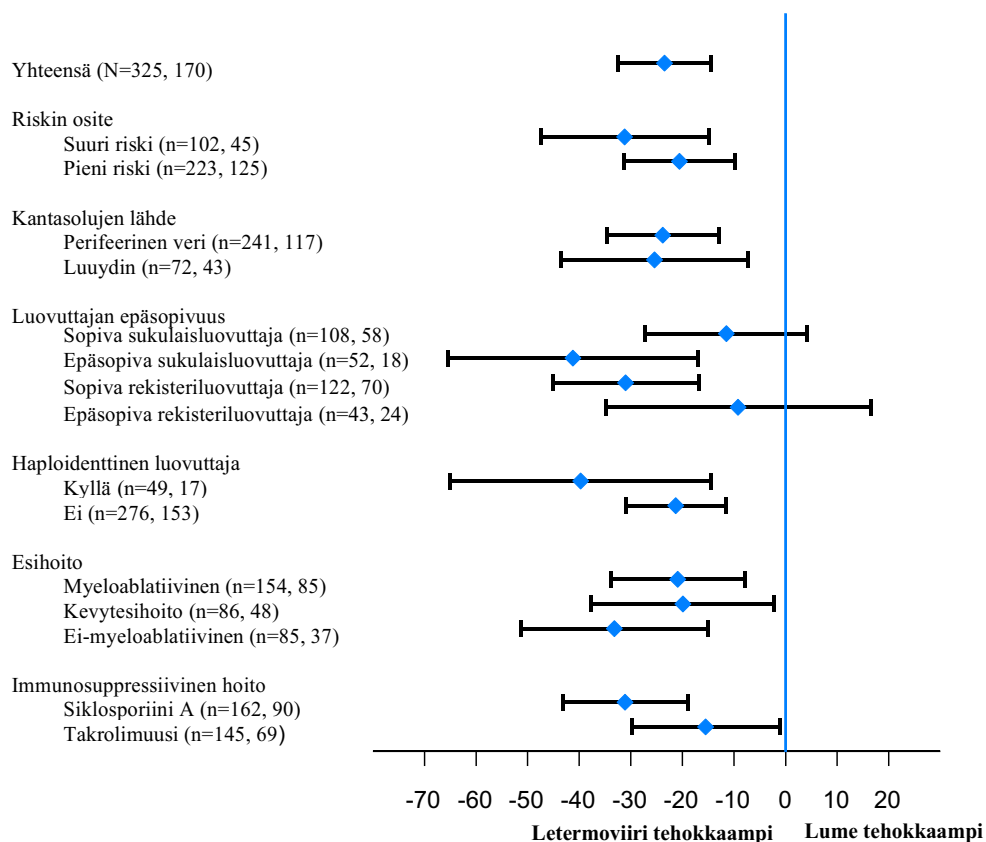


Riskipotilaiden lukumäärä			
— Letermoviiri	325	270	212
- - - Lume	170	85	70

Siirteen tarttumisessa ja tarttumiseen kuluva ajassa ei ollut eroa PREVYMIS-ryhmän ja lumeryhmän välillä.

Teho oli johdonmukaisesti parempi letermoviiriä saaneilla potilailla kaikissa alaryhmissä, joita olivat pieni tai suuri sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisen riski, esihoidot ja samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot (ks. kuva 2).

Kuva 2: P001: Forest plot -diagrammi niiden potilaiden osuudesta, joille aloitettiin CMV-infektion ennakkoiva hoito tai joilla oli CMV:n kohde-elimen sairaus 24 viikon aikana kantasolusiirron jälkeen, valikoitujen alaryhmien mukaan (NC=F-menettely, koko analyysijoukko)



Letermoviiriin ja lumevalmisteen ero (%) ja 95 % C.I.

NC=F (Non-Completer=Failure). NC=F-menettely tarkoittaa, että jos potilas keskeytti tutkimuksen ennen kuin kantasolusiirrosta oli kulunut 24 viikkoa tai potilaasta ei saatu tulosta viikolla 24 kantasolusiirron jälkeen, hoito katsottiin tehottomaksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset PREVYMIS-valmisteen käytöstä sytomegalovirusinfektion ehkäisyssä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Letermoviiriin farmakokinetiikkaa on tarkasteltu suun kautta ja laskimoon annettuna terveillä tutkittavilla ja kantasolusiirron saaneilla potilailla. Letermoviiri-altistus suureni enemmän kuin suhteessa annokseen sekä suun kautta että laskimoon annettaessa. Todennäköinen mekanismi on OATP1B1/3:n kyllästyminen/autoinhibitio.

Terveillä tutkittavilla vakaan tilan aikainen AUC-arvojen geometrinen keskiarvo oli 71 500 ng•hr/ml ja C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo oli 13 000 ng/ml, kun letermoviiriä annettiin suun kautta 480 mg kerran vuorokaudessa.

Letermoviiri saavutti vakaan tilan 9–10 vuorokaudessa, ja kumuloitumissuhde oli AUC-arvojen osalta 1,2 ja C_{max} -arvojen osalta 1,0.

Letermoviiriin AUC arvioitiin kantasolusiirron saaneilla potilailla vaiheen 3 tutkimustiedoista populaatiofarmakokineettisiä analyysejä käyttäen (ks. taulukko 4). Lääkeainealtistuksen erot hoito-

ohjelmien välillä eivät ole kliinisesti merkittäviä. Teho oli yhdenmukainen kaikilla tutkimuksissa P001 todetuilla altistustasoilla.

Taulukko 4: Letermoviirin AUC-arvot (ng·hr/ml) kantasolusiirron saaneilla potilailla

Hoito-ohjelma	Mediaani (90 %:n ennusteväli)*
480 mg suun kautta, ei siklosporiinia	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg laskimoon, ei siklosporiinia	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg suun kautta, siklosporiinin kanssa	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg laskimoon, siklosporiinin kanssa	70 300 (46 200, 106 000)

*Potilasjoukon post hoc -ennusteet populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaiheen 3 tutkimustietoja käyttäen

Imeytyminen

Letermoviiri imeytyi nopeasti ja saavutti huippupitoisuuden plasmassa (T_{max}) 1,5–3,0 tunnin kuluttua (mediaani), ja pitoisuus pieneni kaksivaiheisesti. Kantasolusiirron saaneilla potilailla letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 35 %, kun letermoviiriä annettiin 480 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ilman siklosporiinia. Hyötyosuuden yksilöiden välisen vaihtelun arvioitiin olevan noin 37 %.

Siklosporiinin vaikutus

Kantasolusiirron saaneilla potilailla siklosporiinin samanaikainen käyttö suurensi letermoviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtui OATP1B:n toiminnan estymisestä. Letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 85 %, kun potilaille annettiin letermoviiriä 240 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yhdessä siklosporiinin kanssa.

Jos letermoviiriä annetaan siklosporiinin kanssa, suositeltu letermoviiriannos on 240 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Ruoan vaikutus

Kun terveille tutkittaville annettiin letermoviiriä 480 mg:n kerta-annoksena suun kautta standardin runsasrasvaisen ja kaloripitoisen aterian yhteydessä, letermoviirin kokonaisaltistus (AUC) ei muuttunut ja huippupitoisuus (C_{max}) suureni noin 30 %. Letermoviiri voidaan antaa suun kautta joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, kuten kliinisissä tutkimuksissa on tehty (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella laskimoon annetun letermoviirin vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvon arvioidaan olevan 45,5 litraa kantasolusiirron saaneilla potilailla.

Letermoviiri sitoutuu huomattavassa määrin (98,2 %) ihmisen plasman proteiineihin, arvioidusta pitoisuusalueesta (3–100 mg/l) riippumatta, *in vitro*. Pienemmillä pitoisuuksilla havaittiin kyllästymistä. Vereen ja plasmaan jakautuneen letermoviirin suhde on 0,56 ja riippumaton arvioidusta pitoisuusalueesta (0,1–10 mg/l) *in vitro*.

Prekliinisissä jakautumistutkimuksissa letermoviiri jakautuu eri elimiin ja kudoksiin siten, että suurimmat pitoisuudet todetaan ruoansulatuskanavassa, sapenjohtimessa ja maksassa ja pienimmät pitoisuudet aivoissa.

Biotransformaatio

Letermoviirista peräisin olevat aineosat plasmassa ovat suurimmaksi osaksi muuttumatonta lähtöainetta (96,6 %). Plasmassa ei havaita merkittäviä metaboliitteja. Letermoviiri eliminoituu osittain UGT1A1/1A3:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta.

Eliminaatio

Letermoviirin laskennallisen terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on noin 12 tuntia, kun letermoviiria annetaan terveille tutkittaville 480 mg laskimoon. Letermoviiri eliminoituu pääasiassa erittymällä sappeen sekä suoran glukuronidaation kautta. Tähän prosessiin osallistuvat lääkeaineita maksaan kuljettavat OATP1B1- ja -3-proteiinit sekä UGT1A1/3:n katalysoima glukuronidaatio.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin vakaan tilan aikaisen näennäisen puhdistuman arvioidaan olevan 4,84 l/h laskimoon annetun 480 mg:n annoksen jälkeen kantasolusiirron saaneilla potilailla. Puhdistuman yksilöiden välisen vaihtelun arvioidaan olevan 24,6 %.

Erittyminen

Kun radioaktiivisesti merkittyä letermoviiria annettiin suun kautta, 93,3 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen. Suurin osa letermoviirista erittyi sappeen muuttumattomana lähtöaineena ja vain pieni osa (6 % annoksesta) asyyli-glukuronidimetaboliittina ulosteeseen. Asyyli-glukuronidi on epästabiili ulosteessa. Letermoviirin erittyminen virtsaan oli hyvin vähäistä (< 2 % annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta

Sitoutumattoman letermoviirin AUC oli kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka B [CP-B], 7–9 pistettä) noin 81 % suurempi ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka C [CP-C], 10–15 pistettä) noin 4 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Letermoviirialtistuksen muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sitoutumattoman letermoviirin pitoisuus saattaa suurentua huomattavasti, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, johon liittyy kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sitoutumattoman letermoviirin AUC oli kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR 31,0–56,8 ml/min/1,73 m²) noin 115 % suurempi ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR 11,9–28,1 ml/min/1,73 m²) noin 81 % suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Kohtalaisesta tai vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta johtuvien letermoviirialtistuksen muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Loppuvaiheen munuaistautia sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Paino

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 18,7 % pienempi 80–100 kg painavilla kuin 67 kg painavilla potilailla. Tämä ero ei ole kliinisesti merkittävä.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 33,2 % suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla. Tämä muutos ei ole kliinisesti merkittävä.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin farmakokinetiikassa ei ole eroa naisten ja miesten välillä.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä ei vaikuta letermoviirin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Korjautumattomia kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin vain rotilla, kun systeeminen altistus (AUC) oli ≥ 3 -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltuja annoksia käytettäessä. Näitä haittavaikutuksia olivat siementiehyiden degeneraatio sekä oligospermia ja soludebris lisäkiveksissä ja kivesten ja lisäkivesten painon lasku. Rotilla ei esiintynyt kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia altistustasolla, joka vastasi ihmisen altistusta (AUC) suositeltua annostusta käytettäessä. Kiveksiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu hiirillä eikä apinoilla suurimmilla testatuilla annostasoilla, joiden aikaansaama altistus oli hiirillä enintään 4-kertainen ja apinoilla enintään 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä. Tämän havainnon merkitystä ihmisille ei tunneta.

Tiedetään, että hydroksipropylibeetadeksi voi aiheuttaa rottien munuaisten vakuolisaatiota, kun sitä annetaan laskimoon suurempina annoksina kuin 50 mg/kg/vrk. Vakuolisaatiota havaittiin rottien munuaisissa, kun letermoviiriä annettiin laskimoon formuloituna syklodekstriiniapuaineella, hydroksipropylibeetadeksillä (1500 mg/kg/vrk).

Karsinogeneesi

Letermoviirilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageneesi

Letermoviiri ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa, joita olivat mikrobeilla tehdyt mutageenisuustutkimukset, kiinanhamsterin munasarjasoluissa tehty kromosomipoikkeavuustutkimus ja hiiren mikrotumatutkimus *in vivo*.

Lisääntyminen

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen alkionkehityksen tutkimuksissa letermoviiri ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Urosrotilla havaittiin siittiöiden vähenemistä, siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä ja hedelmällisyyden laskua, kun systeeminen altistus oli ≥ 3 -kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä (ks. Yleinen toksisuus).

Letermoviiriä saaneilla apinoilla ei havaittu viitteitä kiveksiin kohdistuvista haittavaikutuksista histopatologisen arvioinnin, kivesten koon mittauksen, veren hormonimääritysten (follikkeliä stimuloiva hormoni, inhibiini B ja testosteroni) ja siemennestetutkimuksen (siittiöiden määrä, liikkuvuus ja morfologia) perusteella, kun systeeminen altistus oli noin 2-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä.

Yksilönkehitys

Rotilla emoon kohdistuvia haittavaikutuksia (myös painonnousun hidastumista) havaittiin annostasolla 250 mg/kg/vrk (noin 11-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä). Jälkeläisillä havaittuja vaikutuksia olivat sikiöiden painon lasku ja hidastunut luutumisen, vähäinen sikiöiden turvotus, lyhyen napanuoran yleisempi esiintyminen ja nikamien, kylkiluiden ja lantion muutosten ja epämuodostumien lisääntyminen. Emoon tai yksilönkehitykseen kohdistuneita vaikutuksia ei havaittu annostasolla 50 mg/kg/vrk (noin 2,5-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä).

Kaniineilla emoon kohdistuvia haittavaikutuksia (myös kuolleisuutta ja keskenmenoja) havaittiin annostasolla 225 mg/kg/vrk (noin 2-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä). Jälkeläisillä havaittiin nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien ja muutosten lisääntymistä.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa letermoviiria annettiin suun kautta tiineille rotille. Yksilönkehitykseen kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu suurimmillakaan testatuilla altistustasoilla (2-kertainen altistus verrattuna ihmisen AUC-arvoon suositeltua annosta käytettäessä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi (syklodekstriini)
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (E524)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomat lääkevalmisteet

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on fysikaalisesti yhteensopimaton amiodaronihydrokloridin, amfoterisiini B:n (liposomaalinen), atstreonaamin, kefepiimihydrokloridin, siprofloksasiinin, siklosporiinin, diltiatseemihydrokloridin, filgrastiimin, gentamysiinisulfaatin, levofloksasiinin, linetsolidin, loratsepaamin, midatsolaamihydrokloridin, mykofenolaattimofetiilihydrokloridin, ondansetronin, palonosetronin kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopimattomat infuusiopussit ja infuusiolaitteistojen materiaalit

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on yhteensopimaton dietyyliheksyyliftalaattipehmentimiä (DEHP-pehmentimiä) ja polyuretaania sisältävien infuusioletkustojen kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen infuusiopussien ja infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullon: 3 vuotta
Avaamisen jälkeen: Käytettävä heti

Laimennetun liuoksen säilytys

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen (tyypin I lasia) injektiopullo (30 ml), jossa on 20 mm:n fluoripinnoitettu klooributyylitulppa ja alumiininen repäisykorkki ja joka sisältää 12 ml (vihreä korkki) tai 24 ml (tummansininen korkki) liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

PREVYMIS-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Valmistusohjeet ja lääkkeen antamista koskevat ohjeet ovat samat molemmille annoksille.

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen kuin se annetaan laskimoon.

Tarkasta injektiopullon sisältö ennen laimentamista värimuutosten ja hiukkasten havaitsemiseksi. PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkasta väritöntä liuosta ja saattaa sisältää vähäisen määrän pieniä valmisteeseen liittyviä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on muuta ainetta kuin vähäinen määrä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia.

Älä käytä PREVYMIS-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sellaisten infuusiopussien tai infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa, jotka sisältävät polyuretaania tai dietyyliheksyyliftalaattipehmenintä (DEHP-pehmenintä). Ftalaatittomat materiaalit eivät sisällä myöskään dietyyliheksyyliftalaattia.

Älä ravista PREVYMIS-injektiopulloa.

Lisää yhden kertakäyttöisen injektiopullon sisältämä määrä (12 ml (240 mg:n annos) tai 24 ml (480 mg:n annos)) PREVYMIS infuusiokonsentraattia, liuosta varten, esitäytettyyn 250 ml:n infuusiopussiin, jossa on joko natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta, ja sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Älä ravista.

Laimennettu PREVYMIS-liuos on kirkasta ja väritöntä tai keltaista. Värien vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen laatuun. Laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Hävitä laimennettu liuos, jos se on sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on muuta ainetta kuin vähäinen määrä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia. Jos injektiopullon sisältö lisätään 250 ml:n infuusiopussiin, lopulliset letermoviiripitoisuudet ovat 0,9 mg/ml (240 mg:n annos) ja 1,8 mg/ml (480 mg:n annos).

Antotapa

Ks. kohta 4.2.

Laimennettu PREVYMIS-liuos on annettava steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen (PES-suodattimen) läpi.

Yhteensopivat infuusionesteet ja muut lääkevalmisteet

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on yhteensopiva 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen ja 5-prosenttisen glukoosiliuoksen kanssa.

PREVYMIS-valmistetta ei saa antaa yhtäaikaan saman infuusioletkun (tai kanyylin) kautta muiden kuin alla lueteltujen lääkevalmisteiden ja laimentimien yhdistelmien kanssa.

Luettelo yhteensopivista lääkevalmisteista, kun PREVYMIS ja lääkevalmisteet* sekoitetaan 0,9-prosenttiseen natriumkloridiin

- | | |
|--|----------------------|
| • Ampisilliinatrium | • Flukonatsoli |
| • Ampisilliinatrium/sulbaktaaminatrium | • Ihmisinsuliini |
| • Antitymosyyttiglobuliini | • Magnesiumsulfaatti |
| • Kaspofungiini | • Metotreksaatti |
| • Daptomysiini | • Mikafungiini |
| • Fentanyylisitraatti | |

*Samanaikaisesti annettavien lääkeaineiden yhteensopivuus on varmistettava valmistetiedoista.

Luettelo yhteensopivista lääkevalmisteista, kun PREVYMIS ja lääkevalmisteet* sekoitetaan 5-prosenttiseen glukoosiin

- | | |
|--|------------------------------------|
| • Amfoterisiini B (lipidikompleksi) [†] | • Hydrokortisoninatriumsuksinaatti |
| • Anidulafungiini | • Morfiinisulfaatti |
| • Kefatsoliinatrium | • Noradrenaliinibitartraatti |
| • Keftaroliini | • Pantopratsolinatrium |
| • Keftriaksoninatrium | • Kaliumkloridi |
| • Doripeneemi | • Kaliumfosfaatti |
| • Famotidiini | • Takrolimuusi |
| • Foolihappo | • Telavansiini |
| • Gansikloviirinatrium | • Tigesykliini |

*Samanaikaisesti annettavien lääkeaineiden yhteensopivuus on varmistettava valmistetiedoista.

[†]Amfoterisiini B (lipidikompleksi) on yhteensopiva PREVYMIS-valmisteen kanssa. Sen sijaan amfoterisiini B (liposomaalinen) ei ole yhteensopiva (ks. kohta 6.2).

Yhteensopivat infuusiopussit ja infuusiolaitteistojen materiaalit

PREVYMIS on yhteensopiva seuraavien infuusiopussien ja infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa. Muita kuin luettelossa mainittuja infuusiopusseja tai infuusiolaitteistojen materiaaleja ei pidä käyttää.

Infuusiopussin materiaalit

Polyvinyylikloridi (PVC), etyleenivinyliasetaatti (EVA) ja polyolefiini (polypropeeni ja polyeteeni)

Infuusiolaitteiston materiaalit

PVC, polyeteeni (PE), polybutadieeni (PBD), silikonikumi (SR), styreeni-butadieenikopolymeeri (SBC), styreeni-butadieeni-styreenikopolymeeri (SBS), polystyreeni (PS)

Pehmentimet

Tris(2-etyyliheksyyli)trimellitaatti (TOTM), butyylibentsyyliiftalaatti (BBP)

Katetrit

Röntgenpositiivinen polyuretaani

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Valmistusprosessin steriiliyden varmuustason (SAL) optimoimiseksi myyntiluvan haltijan on toteutettava lääkevalmistekomitean kanssa sovitussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä muutostenhallintasuunnitelmassa (PACMP) kuvatut toimenpiteet, jotka koskevat loppusteriloinnin kehittämistä, validointia ja käyttöönottoa.	31. maaliskuuta 2025 (PACMP:n vaihe 3)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 240 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
letermoviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 mg letermoviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1245/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PREVYMIS 240 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus – 240 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg tabletit
letermoviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit
letermoviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 480 mg letermoviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1245/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PREVYMIS 480 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus – 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 480 mg tabletit
letermoviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
letermoviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 12 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg letermoviiria.
Yksi millilitra sisältää 20 mg letermoviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia ja syklodekstriiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, laimentamisen jälkeen. **Annettava in-line-suodattimen läpi.**
Vain yhtä käyttökertaa varten

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1245/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti – 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PREVYMIS 240 mg steriili konsentraatti
letermoviiri
i.v. Annettava in-line-suodattimen läpi.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

MSD

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
letermoviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 ml:n injektiopullo sisältää 480 mg letermoviiria.
Yksi millilitra sisältää 20 mg letermoviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia ja syklodekstriiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, laimentamisen jälkeen. **Annettava in-line-suodattimen läpi.**
Vain yhtä käyttökertaa varten

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1245/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti – 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PREVYMIS 480 mg steriili konsentraatti
letermoviiri
i.v. Annettava in-line-suodattimen läpi.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

MSD

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit
letermoviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä PREVYMIS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PREVYMIS-valmistetta
3. Miten PREVYMIS-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PREVYMIS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PREVYMIS on ja mihin sitä käytetään

PREVYMIS on lääkärin määräämä viruslääke, jonka vaikuttava aine on letermoviiri.

PREVYMIS on tarkoitettu aikuisille, joille on hiljattain tehty luuytimensiirto. Tämä lääke auttaa ehkäisemään sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamia sairauksia.

Monet ihmiset ovat tietämättään sytomegaloviruksen kantajia. Elimistössä oleva sytomegalovirus ei yleensä aiheuta ongelmia. Jos kuitenkin immuunijärjestelmäsi toiminta on heikentynyt sinulle tehdyn luuytimensiirron jälkeen, voit olla suuressa riskissä sairastua sytomegaloviruksen aiheuttamaan tautiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PREVYMIS-valmistetta

Älä ota PREVYMIS-valmistetta

- jos olet allerginen letermoviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - pimotsidi – käytetään Touretten oireyhtymän hoitoon
 - torajyväalkaloidit (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini) – käytetään migreenipäänsäryn hoitoon.
- jos käytät seuraavaa rohdosvalmistetta:
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Älä ota PREVYMIS-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat PREVYMIS-valmistetta.

Jos käytät PREVYMIS-valmistetta yhdessä siklosporiinin kanssa, älä käytä seuraavia lääkkeitä:

- dabigatraani – käytetään veritulppien ehkäisyyn
- atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pitavastatiini – käytetään korkean kolesteroliarvon alentamiseen.

Varoitukset ja varotoimet

Jos käytät myös korkean kolesteroliarvon alentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä (luettelo lääkkeitä on alla kohdassa Muut lääkevalmisteet ja PREVYMIS), kerro heti lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihassärkyä tai lihaskipua, varsinkin jos tunnet itsesi sairaaksi tai sinulla on kuumetta. Lääkettäsi tai sen annosta voi olla tarpeen muuttaa. Katso lisätietoja muiden lääkkeidesi pakkausselosteista.

Seuraavien lääkkeiden vaikutuksia saatetaan seurata ylimääräisten verikokeiden avulla:

- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi
- vorikonatsoli.

Lapset ja nuoret

PREVYMIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tämä johtuu siitä, ettei PREVYMIS-valmistetta ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja PREVYMIS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että PREVYMIS saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa PREVYMIS-hoidon tehoon. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, onko PREVYMIS-valmistetta turvallista käyttää muiden lääkkeiden kanssa.

Tiettyjä lääkeaineita **ei saa käyttää** yhtäaikaan PREVYMIS-valmisteen kanssa (ks. luettelo kohdasta ”Älä ota PREVYMIS-valmistetta, jos:”).

Lisäksi tiettyjä lääkeaineita **ei saa käyttää** yhtäaikaan PREVYMIS-valmisteen ja siklosporiinin kanssa (ks. luettelo kohdasta ”Jos käytät PREVYMIS-valmistetta yhdessä siklosporiinin kanssa, älä käytä seuraavia lääkkeitä:”).

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että lääkäri voi joutua muuttamaan lääkitystäsi tai käyttämiesi lääkkeiden annoksia:

- alfentaniili – käytetään vaikean kivun hoitoon
- fentanyyli – käytetään vaikean kivun hoitoon
- kinidiini – käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi – käytetään ehkäisemään siirteen hylkimistä
- vorikonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- statiinit, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, pitavastatiini – käytetään korkean kolesteroliarvon alentamiseen
- glyburidi, repaglinidi – käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen
- karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini – käytetään epileptisten kohtausten tai kouristuskohtausten hoitoon
- dabigatraani, varfariini – käytetään veren ohentamiseen tai veritulppien ehkäisyyn
- midatsolaami – käytetään unilääkkeenä
- amiodaroni – käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- ehkäisytabletit – käytetään raskauden ehkäisyyn
- omepratsoli, pantopratsoli – käytetään mahahaavan ja muiden mahavaivojen hoitoon
- nafsilliini - käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- rifabutiini, rifampisiini - käytetään mykobakteeri-infektioiden hoitoon
- tioridatsiini - käytetään psyykkisten häiriöiden hoitoon
- bosentaani - käytetään korkean keuhkoverenpaineen alentamiseen
- efavirensi, etraviriini, nevirapiini, lopinaviiri, ritonaviiri - käytetään HIV-infektion hoitoon
- modafiniili - käytetään valvetilan ylläpitämiseen.

Voit pyytää lääkäriltä tai apteekista luettelon lääkkeistä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia PREVYMIS-valmisteen kanssa.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. PREVYMIS-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että sen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana eikä tiedetä, vahingoittaako PREVYMIS-hoito lasta raskauden aikana.

Imetys

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttöä. Imettämistä ei suositella PREVYMIS-hoidon aikana. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, erittyykö PREVYMIS rintamaitoon, josta se kulkeutuu lapsen elimistöön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

PREVYMIS-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. jäljempänä kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Joillakin potilailla on esiintynyt voimakasta väsymystä tai pyörrytystä PREVYMIS-hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

PREVYMIS sisältää laktoosia

PREVYMIS sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

PREVYMIS sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten PREVYMIS-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon PREVYMIS-valmistetta otetaan

Suositteltu PREVYMIS-annos on yksi 480 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos käytät myös siklosporiinia, lääkäri pienentää PREVYMIS-annoksen yhteen 240 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa.

- Ota PREVYMIS joka päivä samaan aikaan.
- Voit ottaa sen aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Miten PREVYMIS otetaan

- Niele tabletti kokonaisuena veden kanssa. Älä puolita, murskaa äläkä pureskele tablettia.

Jos otat enemmän PREVYMIS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän PREVYMIS-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa PREVYMIS-annoksen

On erittäin tärkeää, että et unohda PREVYMIS-annostasi etkä jätä annoksia väliin.

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat sen. Jos seuraavan annoksen aika on kuitenkin jo lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kahta PREVYMIS-annosta samaan aikaan korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, ellet ole varma, mitä sinun pitäisi tehdä.

Älä lopeta PREVYMIS-valmisteen ottamista

Älä lopeta PREVYMIS-hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Huolehdi siitä, etteivät PREVYMIS-tabletit pääse loppumaan. Näin lääke suojaa sinua parhaiten sytomegaloviruksen aiheuttamalta sairaudelta luuytimensiirron jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- allerginen reaktio (yliherkkyys) – oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, ihottumat tai nokkosihottuma, kutina, turvotus
- ruokahaluttomuus
- makuaistin muutokset
- päänsärky
- pyörrytyksen tunne (huimaus)
- vatsakipu
- muutokset maksan toimintakokeissa (eli kohonneet maksaentsyymien tasot)
- lihaskouristukset
- kohonnut veren kreatiniiniarvo
- voimakas väsymys
- käsien tai jalkojen turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. PREVYMIS-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PREVYMIS sisältää

Vaikuttava aine on letermoviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 mg tai 480 mg letermoviiria.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), povidoni (E1201), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (vain 480 mg:n tabletit) (E172), karnaubavaha (E903). Ks. kohta 2 ”PREVYMIS sisältää laktoosia” ja ”PREVYMIS sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteinen tabletti (”tabletti”) on keltainen soikea tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”591” ja toisella puolella yhtiön logo. Tabletti on 16,5 mm pitkä ja 8,5 mm leveä.

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteinen tabletti (”tabletti”) on vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”595” ja toisella puolella yhtiön logo. Tabletti on 21,2 mm pitkä ja 10,3 mm leveä.

28x1 tablettia on pakattu koteloon, jossa on yksittäispakattuja läpipainopakkauslevyjä (polyamidi/alumiini/PVC – alumiini) (yhteensä 28 tablettia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

PREVYMIS 240 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten PREVYMIS 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten letermoviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä PREVYMIS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan PREVYMIS-valmistetta
3. Miten PREVYMIS-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PREVYMIS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PREVYMIS on ja mihin sitä käytetään

PREVYMIS on lääkärin määräämä viruslääke, jonka vaikuttava aine on letermoviiri.

PREVYMIS on tarkoitettu aikuisille, joille on hiljattain tehty luuytimensiirto. Tämä lääke auttaa ehkäisemään sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamia sairauksia.

Monet ihmiset ovat tietämättään sytomegaloviruksen kantajia. Elimistössä oleva sytomegalovirus ei yleensä aiheuta ongelmia. Jos kuitenkin immuunijärjestelmäsi toiminta on heikentynyt sinulle tehdyn luuytimensiirron jälkeen, voit olla suuressa riskissä sairastua sytomegaloviruksen aiheuttamaan tautiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan PREVYMIS-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa PREVYMIS-valmistetta

- jos olet allerginen letermoviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - pimotsidi – käytetään Touretten oireyhtymän hoitoon
 - torajyväalkaloidit (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini) – käytetään migreenipäänsäryn hoitoon.
- jos käytät seuraavaa rohdosvalmistetta:
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Sinulle ei pidä antaa PREVYMIS-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan PREVYMIS-valmistetta.

Jos käytät PREVYMIS-valmistetta yhdessä siklosporiinin kanssa, älä käytä seuraavia lääkkeitä:

- dabigatraani – käytetään veritulppien ehkäisyyn

- atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pitavastatiini – käytetään korkean kolesteroliarvon alentamiseen.

Varoitukset ja varotoimet

Jos käytät myös korkean kolesteroliarvon alentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä (luettelo lääkkeitä on alla kohdassa Muut lääkevalmisteet ja PREVYMIS), kerro heti lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihassärkyä tai lihaskipua, varsinkin jos tunnet itsesi sairaaksi tai sinulla on kuumetta. Lääkettäsi tai sen annosta voi olla tarpeen muuttaa. Katso lisätietoja muiden lääkkeidesi pakkausselosteista.

Seuraavien lääkkeiden vaikutuksia saatetaan seurata ylimääräisten verikokeiden avulla:

- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi
- vorikonatsoli.

Lapset ja nuoret

PREVYMIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tämä johtuu siitä, ettei PREVYMIS-valmistetta ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja PREVYMIS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että PREVYMIS saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa PREVYMIS-hoidon tehoon. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, onko PREVYMIS-valmistetta turvallista käyttää muiden lääkkeiden kanssa.

Tiettyjä lääkeaineita **ei saa käyttää** yhtäaikaa PREVYMIS-valmisteen kanssa (ks. luettelo kohdasta ”Sinulle ei pidä antaa PREVYMIS-valmistetta, jos:”).

Lisäksi tiettyjä lääkeaineita **ei saa käyttää** yhtäaikaa PREVYMIS-valmisteen ja siklosporiinin kanssa (ks. luettelo kohdasta ”Jos käytät PREVYMIS-valmistetta yhdessä siklosporiinin kanssa, älä käytä seuraavia lääkkeitä.”). Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että lääkäri voi joutua muuttamaan lääkitystäsi tai käyttämiesi lääkkeiden annoksia:

- alfentaniili – käytetään vaikean kivun hoitoon
- fentanyl – käytetään vaikean kivun hoitoon
- kinidiini – käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi – käytetään ehkäisemään siirteen hylkimistä
- vorikonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- statiinit, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, pitavastatiini – käytetään korkean kolesteroliarvon alentamiseen
- glyburidi, repaglinidi – käytetään korkean verensokeriarvon alentamiseen
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini – käytetään epileptisten kohtausten tai kouristuskohtausten hoitoon
- dabigatraani, varfariini – käytetään veren ohentamiseen tai veritulppien ehkäisyyn
- midatsolaami – käytetään unilääkkeenä
- amiodaroni – käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- ehkäisytabletit – käytetään raskauden ehkäisyyn
- omepratsoli, pantopratsoli – käytetään mahahaavan ja muiden mahavaivojen hoitoon
- nafsilliini - käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- rifabutiini, rifampisiini - käytetään mykobakteeri-infektioiden hoitoon
- tioridatsiini - käytetään psyykkisten häiriöiden hoitoon
- bosentaani - käytetään korkean keuhkoverenpaineen alentamiseen
- efavirensi, etraviriini, nevirapiini, lopinaviiri, ritonaviiri - käytetään HIV-infektion hoitoon
- modafiiniili - käytetään valvetilan ylläpitämiseen.

Voit pyytää lääkäriltä tai apteekista luettelon lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia PREVYMIS-valmisteen kanssa.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. PREVYMIS-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että sen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana eikä tiedetä, vahingoittaako PREVYMIS-hoito lasta raskauden aikana.

Imetys

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Imettämistä ei suositella PREVYMIS-hoidon aikana. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, erittykö PREVYMIS rintamaitoon, josta se kulkeutuu lapsen elimistöön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

PREVYMIS-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. jäljempänä kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Joillakin potilailla on esiintynyt voimakasta väsymystä tai pyörrytystä PREVYMIS-hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

PREVYMIS sisältää natriumia

PREVYMIS sisältää natriumia. Jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Yksi 240 mg:n injektiopullo sisältää 23 mg natriumia (natrium on tavallisen ruokasuolan tärkein ainesosa). Tämä on 1,15 % aikuiselle suositellusta päivittäisestä ruoasta saatavan natriumin enimmäismäärästä.

Yksi 480 mg:n injektiopullo sisältää 46 mg natriumia (natrium on tavallisen ruokasuolan tärkein ainesosa). Tämä on 2,30 % aikuiselle suositellusta päivittäisestä ruoasta saatavan natriumin enimmäismäärästä.

PREVYMIS sisältää syklodekstriiniä

Yksi 240 mg:n annos (12 ml:n injektiopullo) tätä lääkevalmistetta sisältää 1800 mg syklodekstriiniä. Yksi 480 mg:n annos (24 ml:n injektiopullo) tätä lääkevalmistetta sisältää 3600 mg syklodekstriiniä.

Jos sinulla on munuaissairaus, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

3. Miten PREVYMIS-valmistetta annetaan

Suositteltu PREVYMIS-annos on 480 mg kerran vuorokaudessa. Jos käytät myös siklosporiinia, lääkäri pienentää PREVYMIS-annoksen 240 mg:aan kerran vuorokaudessa. PREVYMIS annetaan sinulle tiputuksena (infusiona) laskimoon, ja annoksen antaminen kestää noin 1 tunnin. PREVYMIS annetaan kerran päivässä.

Jos sinulle annetaan enemmän PREVYMIS-valmistetta kuin pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on annettu liikaa PREVYMIS-valmistetta, kerro asiasta heti lääkärille.

Jos unohdat käydä ottamassa PREVYMIS-annoksesi

On erittäin tärkeää, että et unohda PREVYMIS-annostasi etkä jätä annoksia väliin.

- Jos olet unohtanut käydä ottamassa PREVYMIS-annoksesi, ota heti yhteyttä lääkäriin ja sovi uusi aika.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- allerginen reaktio (yliherkkyys) – oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, ihottumat tai nokkosihottuma, kutina, turvotus
- ruokahaluttomuus
- makuaistin muutokset
- päänsärky
- pyörrytyksen tunne (huimaus)
- vatsakipu
- muutokset maksan toimintakokeissa (eli kohonneet maksaentsyymien tasot)
- lihaskouristukset
- kohonnut veren kreatiniiniarvo
- voimakas väsymys
- käsien tai jalkojen turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. PREVYMIS-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttämättä jäänyt osa infuusioliuoksesta on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PREVYMIS sisältää

Vaikuttava aine on letermoviiri. Yksi injektiopullo sisältää 240 mg tai 480 mg letermoviiria. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg.

Muut aineet ovat: hydroksipropyylibeetadeksi (syklodekstriini), natriumkloridi, natriumhydroksidi (E524), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”PREVYMIS sisältää natriumia” ja ”PREVYMIS sisältää syklodekstriiniä”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

PREVYMIS 240 mg ja 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), on kirkasta väritöntä nestettä ja saattaa sisältää vähäisen määrän valmisteeseen liittyviä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia.

240 mg ja 480 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on pakattu kirkkaisiin lasisiin injektiopulloihin. Jokainen injektiopullo on pakattu pahvikoteloon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300

Österreich

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

dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten – käyttöohjeet

PREVYMIS infuusiokonsentraattia sisältävät injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Antaminen steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen läpi

PREVYMIS-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, saattaa sisältää vähäisen määrän valmisteeseen liittyviä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia. Laimennetun PREVYMIS-liuoksen antaminen edellyttää aina steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen käyttöä, riippumatta siitä, näkyykö injektiopullossa tai laimennetussa liuoksessa tällaisia valmisteeseen liittyviä hiukkasia.

Infuusioliuoksen valmistaminen

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen kuin se annetaan laskimoon. Valmistusohjeet ja lääkkeen antamista koskevat ohjeet ovat samat molemmille annoksille.

- Tarkasta injektiopullon sisältö ennen laimentamista värimuutosten ja hiukkasten havaitsemiseksi. PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkasta väritöntä liuosta ja saattaa sisältää vähäisen määrän pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia.
- Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on muuta ainetta kuin vähäinen määrä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia.
- Älä käytä PREVYMIS-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sellaisten infuusiopussien tai infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa, jotka sisältävät polyuretaania tai dietyyliheksyyliiftalaattipehmenintä (DEHP-pehmenintä). Ftalaatittomat materiaalit eivät sisällä myöskään dietyyliheksyyliiftalaattia.
- Älä ravista PREVYMIS-injektiopulloa.
- Lisää yhden kertakäyttöisen injektiopullon sisältämä määrä (12 ml (240 mg:n annos) tai 24 ml (480 mg:n annos)) PREVYMIS infuusiokonsentraattia, liuosta varten, esitäytettyyn 250 ml:n infuusiopussiin, jossa on joko 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta, ja sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Älä ravista.
- Laimennettu PREVYMIS-liuos on kirkasta ja väritöntä tai keltaista. Värien vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen laatuun. Laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Hävitä laimennettu liuos, jos se on sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on muuta ainetta kuin vähäinen määrä pieniä läpinäkyviä tai valkoisia hiukkasia. Jos injektiopullon sisältö lisätään 250 ml:n infuusiopussiin, lopulliset letermoviiripitoisuudet ovat 0,9 mg/ml (240 mg:n annos) ja 1,8 mg/ml (480 mg:n annos).

Antotapa

- Laimennettu liuos on annettava steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen (PES-suodattimen) läpi.
- Älä anna laimennettua liuosta muun suodattimen kuin steriilin 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-polyeetterisulfonisuodattimen (PES-suodattimen) läpi.
- Annetaan vain infuusiona laskimoon. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.
- Laimentamisen jälkeen PREVYMIS annetaan infuusiona laskimoon perifeerisen katetrin tai keskuslaskimokatetrin kautta siten, että kokonaisaika on noin 60 minuuttia. Infuusiopussin koko sisältö annetaan.

Yhteensopivat infuusionesteet ja muut lääkevalmisteet

- PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on yhteensopiva 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen ja 5-prosenttisen glukoosiliuoksen kanssa.
- Alla on luettelo yhteensopivista lääkevalmisteista.
- Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on lueteltu alla.
- PREVYMIS-valmistetta ei saa antaa yhtäikaa saman infuusioletkun (tai kanyylin) kautta muiden kuin alla lueteltujen lääkevalmisteiden ja laimentimien yhdistelmien kanssa.

Luettelo yhteensopivista lääkevalmisteista, kun PREVYMIS ja lääkevalmisteet* sekoitetaan 0,9-prosenttiseen natriumkloridiin

- | | |
|--|----------------------|
| • Ampisilliinatrium | • Flukonatsoli |
| • Ampisilliinatrium/sulbaktaaminatrium | • Ihmisinsuliini |
| • Antitymosyyttiglobuliini | • Magnesiumsulfaatti |
| • Kaspofungiini | • Metotreksaatti |
| • Daptomysiini | • Mikafungiini |
| • Fentanyylisitraatti | |

*Samanaikaisesti annettavien lääkeaineiden yhteensopivuus on varmistettava valmistetiedoista.

Luettelo yhteensopivista lääkevalmisteista, kun PREVYMIS ja lääkevalmisteet* sekoitetaan 5-prosenttiseen glukoosiin

- | | |
|--|------------------------------------|
| • Amfoterisiini B (lipidikompleksi) [†] | • Hydrokortisoninatriumsuksinaatti |
| • Anidulafungiini | • Morfiinisulfaatti |
| • Kefatsoliinatrium | • Noradrenaliinibitartraatti |
| • Keftaroliini | • Pantopratsolinatrium |
| • Keftriaksoninatrium | • Kaliumkloridi |
| • Doripeneemi | • Kaliumfosfaatti |
| • Famotidiini | • Takrolimuusi |
| • Foolihappo | • Telavansiini |
| • Gansikloviirinatrium | • Tigesykliini |

*Samanaikaisesti annettavien lääkeaineiden yhteensopivuus on varmistettava valmistetiedoista.

[†]Amfoterisiini B (lipidikompleksi) on yhteensopiva PREVYMIS-valmisteen kanssa. Sen sijaan amfoterisiini B (liposomaalinen) ei ole yhteensopiva (ks. kohta 6.2).

Yhteensopivat infuusiopussit ja infuusiolaitteistojen materiaalit

PREVYMIS on yhteensopiva seuraavien infuusiopussien ja infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa. Muita kuin luettelossa mainittuja infuusiopusseja tai infuusiolaitteistojen materiaaleja ei pidä käyttää.

Infuusiopussin materiaalit

Polyvinyylikloridi (PVC), etyleenivinyyliaasettaatti (EVA) ja polyolefiini (polypropeeni ja polyeteeni)

Infuusiolaitteiston materiaalit

PVC, polyeteeni (PE), polybutadieeni (PBD), silikonikumi (SR), styreeni-butadieenikopolymeeri (SBC), styreeni-butadieeni-styreenikopolymeeri (SBS), polystyreeni (PS)

Pehmentimet

Tris(2-etyyliheksyyli)trimellitaatti (TOTM), butyylibentsyyliiftalaatti (BBP)

Katetri

Röntgenpositiivinen polyuretaani

Yhteensopimattomat lääkevalmisteet

PREVYMIS infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on fysikaalisesti yhteensopimaton amiodaronihydrokloridin, amfoterisiini B:n (liposomaalinen), atstreonaamin, kefepiimihydrokloridin, siprofloksasiinin, siklosporiinin, diltiatseemihydrokloridin, filgrastiimin, gentamysiinisulfaatin, levofloksasiinin, linetsolidin, loratsepaamin, midatsolaamihydrokloridin, mykofenolaattimofetiilihydrokloridin, ondansetronin, palonosetronin kanssa.

Yhteensopimattomat infuusiopussit ja infuusiolaitteistojen materiaalit

PREVYMIS on yhteensopimaton dietyyliheksyyliftalaattipehmentimiä (DEHP-pehmentimiä) tai polyuretaania sisältävien infuusioletkustojen kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.