

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 240 mg pilloli miksijin b'rita
PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

PREVYMIS 240 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg ta' letermovir.

PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 480 mg ta' letermovir.
Eċċipjenti b'effett magħruf
Kull 240 mg pillola miksija b'rita fiha 4 mg ta' lattożju (bħala monoidrat).
Kull 480 mg pillola miksija b'rita fiha 6.4 mg ta' lattożju (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

PREVYMIS 240 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola safra, ovali b'dimensjonijiet ta' 16.5 mm x 8.5 mm, imnaqqxa b'"591" fuq naħa waħda u bil-marka korporattiva fuq in-naħa l-oħra.

PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola roża, ovali, bikonvessa b'dimensjonijiet ta' 21.2 mm x 10.3 mm, imnaqqxa b'"595" fuq naħa waħda u bil-marka korporattiva fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjoni terapewtiċi

PREVYMIS huwa indikat għall-profilassi tar-riattivazzjoni u tal-marda ta' cytomegalovirus (CMV, cytomegalovirus) f'riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, hematopoietic stem cell transplant) alloġeniċi.

Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' agenti antivirali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

PREVYMIS għandu jinbeda minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' pazjenti li kellhom trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici alloġeneiku.

Pożoloġija

PREVYMIS jiġi wkoll bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (240 mg u 480 mg).

Il-pilloli u l-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni PREVYMIS jistgħu jintużaw minflok xulxin fid-diskrezzjoni tat-tabib, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

PREVYMIS jiġi wkoll bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (240 mg u 480 mg).

PREVYMIS pilloli u konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jistgħu jintużaw minflok xulxin bid-diskrezzjoni tat-tabib, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Id-doża rakkomandat ta' PREVYMIS huwa pillola 480 mg waħda darba kuljum.

PREVYMIS għandu jinbeda wara HSCT. PREVYMIS jista' jinbeda fil-jum tat-trapjant u mhux aktar tard minn 28 jum wara t-trapjant. PREVYMIS jista' jinbeda qabel jew wara t-tilqim. Il-profilassi bi PREVYMIS għandha titkompla matul 100 jum wara t-trapjant.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' letermovir għal aktar minn 100 jum ma ġewx studjati fi provi kliniċi. Profilassi mdewma ta' letermovir għal aktar minn 100 jum wara t-trapjant tista' tkun ta' benefiċċju f'xi pazjenti li jinsabu f'riskju għoli għal riattivazzjoni tas-CMV tard (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' profilassi ta' letermovir għal aktar minn 100 jum jeħtieġ valutazzjoni bl-attenzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju.

Aġġustament tad-doża

Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża ta' PREVYMIS għandu jitnaqqas għal 240 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

- Jekk jinbeda cyclosporine wara l-bidu ta' PREVYMIS, id-doża li jmiss ta' PREVYMIS għandha titnaqqas għal 240 mg darba kuljum.
- Jekk jitwaqqaf cyclosporine wara l-bidu ta' PREVYMIS, id-doża li jmiss ta' PREVYMIS għandha tiżdied għal 480 mg darba kuljum.
- Jekk id-dożaġġ ta' cyclosporine jiġi interrott temporanjament minhabba livelli għoljin ta' cyclosporine, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS.

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jekk jaqbzu doża ta' PREVYMIS, għandhom joħduha malli jiftakru. Jekk ma jiftakrux sakemm isir il-ħin għad-doża li jkun imiss, dawn għandhom jaqbzu d-doża maqbuża u jmorru lura għall-iskeda regolari. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu d-doża li jkun imiss doppja jew jieħdu aktar minn dik preskritta.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS abbażi tal-età (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Inbedoliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS abbażi ta' indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) sa moderat (Child-Pugh Klassi B). PREVYMIS mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Inbedoliment tal-fwied u tal-kliewi kkombinat

PREVYMIS mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat ikkombinat ma' indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni għal pazjenti b'marda tal-

kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, end stage renal disease) bi jew mingħajr dijalizi. L-effikaċja u s-sigurtà ma ntwerewx għal pazjenti b'ESRD.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' PREVYMIS fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pillola għadha tinbela' sħiħa u tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajru. Il-pillola m'għandhiex tinqasam, titfarrak jew tintmagħad.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti konkomitanti ma' pimozide (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti konkomitanti ma' alkaloidi tal-ergotina (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti konkomitanti ma' St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

Meta letermovir jiġi kkombinat ma' cyclosporine:

L-użu konkomitanti ta' dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin jew pitavastatin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ ta' DNA ta' CMV

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' letermovir ġew determinati f'pazjenti b'riżultat tat-test ta' DNA ta' CMV negattiv qabel il-bidu ta' profilassa. DNA ta' CMV ġie mmonitorjat fuq bażi ta' kull ġimgħa sa Ġimgħa 14 wara t-trapjant, u sussegwentement kull ġimagħtejn sa Ġimgħa 24. F'każijiet ta' DNAemia jew marda b'CMV klinikament sinifikanti, il-profilassi ta' letermovir twaqqfet u nbdiel terapija preventiva (PET, pre-emptive therapy) standard ta' kura jew il-kura. F'pazjenti li fihom inbdiel il-profilassi ta' letermovir u t-test ta' DNA ta' CMV fil-linja bażi nstab sussegwentement li kien pożittiv, il-profilassi setgħet titkompla jekk il-kriterji tal-PET ma kinux ġew issodisfati (ara sezzjoni 5.1).

Riskju ta' reazzjonijiet avversi jew effett terapewtiku mnaqqas minħabba interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali

L-użu konkomitanti ta' PREVYMIS u ċerti prodotti mediċinali jista' jirriżulta f'interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali magħrufa jew potenzjalment sinifikanti, li xi ftit minnhom jistgħu jwasslu għal:

- reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti possibbli minn esponiment akbar ta' prodotti mediċinali konkomitanti jew ta' letermovir.
- nuqqas kbir ta' koncentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali konkomitanti fil-plażma li jista' jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas tal-prodott mediċinali konkomitanti.

Ara Tabella 1 għal passi kif tipprevjeni jew timmaniġġja dawn l-interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali magħrufa jew potenzjalment sinifikanti, inkluż rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Interazzjonijiet mediċinali

PREVYMIS għandu jintuża b'kawtela ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A b'meded terapewtiċi dojq (eż., alfentanil, fentanyl, u quinidine) peress li l-ġhoti flimkien jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP3A. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib u/jew aġġustament fid-doża ta' sottostrati ta' CYP3A li jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5). Ġeneralment huwa rakkomandat monitoraġġ miżjud ta' cyclosporine, tacrolimus, sirolimus fl-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu u t-tmien ta' letermovir (ara sezzjoni 4.5) kif ukoll li jinbidel imnejn jingħata letermovir.

Letermovir huwa induttur moderat ta' enzimi u trasportaturi. L-induzzjoni tista' tikkawża konċentrazzjonijiet imnaqqa fil-plażma ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati u trasportati (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk huwa rakkomandat monitoraġġ tal-mediċina terapewtika (TDM, therapeutic drug monitoring) għal voriconazole. L-użu fl-istess hin ta' dabigatran għandu jiġi evitat minhabba riskju ta' effikaċja mnaqqa ta' dabigatran.

Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OATP1B1/3 bħal ħafna mill-istatini (ara sezzjoni 4.5 u Tabella 1).

Eċċipjenti

PREVYMIS fih lactose monohydrate. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, id-defiċjenza tal-lattażi totali jew malassorbiment tal-glukożju-galattożju ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodju".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni ġenerali dwar id-differenzi fl-esponiment bejn reġimens ta' kura differenti ta' letermovir

-L-esponiment stmat ta' letermovir fil-plażma huwa differenti skont ir-reġimen tad-doża li jintuża (ara tabella f' sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-konsegwenzi kliniċi ta' interazzjonijiet mediċinali għal letermovir se jkunu jiddependu fuq liema reġimen ta' letermovir jintuża u jekk letermovir jiġix ikkombinat ma' cyclosporine jew le.

-Il-kombinazzjoni ta' cyclosporine u letermovir tista' twassal għal effetti li jidhru aktar jew addizzjonali fuq il-prodotti mediċinali konkomitanti meta mqabbel ma' letermovir waħdu (ara Tabella 1).

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq letermovir

Il-passaġġi ta' eliminazzjoni maġġuri ta' letermovir *in vivo* huma l-eskrezzjoni biljari u l-glukuronidazzjoni. L-importanza relattiva ta' dawn il-passaġġi mhijiex magħrufa. Iż-żewġ passaġġi ta' eliminazzjoni jinvolvu t-teħid attiv fl-epatoċita jiġi mit-trasportaturi tat-teħid tal-fwied OATP1B1/3. Wara t-teħid, il-glukuronidazzjoni ta' letermovir tiġi medjata minn UGT1A1 u 3. Letermovir jidher ukoll li huwa suġġett għal effluss medjat minn P-gp u BCRP fil-fwied u fil-musrana (ara sezzjoni 5.2).

Indutturi ta' enzimi jew trasportaturi li jimmetabolizzaw il-mediċina

L-ġhoti flimkien ta' PREVYMIS (bi jew mingħajr cyclosporine) ma' indutturi b'saħħithom u moderati ta' trasportaturi (eż., P-gp) u/jew ta' enzimi (eż., UGTs) mhuwiex rakkomandat, għaliex jista' jwassal għal esponiment sottoterapewtiku għal letermovir (ara Tabella 1).

-Eżempji ta' indutturi b'saħħithom jinkludu rifampicin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifabutin u phenobarbital.
-Eżempji ta' indutturi moderati jinkludu thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz u etravirine.

L-ġhoti konkomitanti ma' rifampicin wassal għal zieda inizjali fil-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma (minħabba inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp) li mhijiex klinikament rilevanti, segwita minn tnaqqis klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma (minħabba l-induzzjoni ta' P-gp/UGT) bl-ġhoti konkomitanti kontinwu ta' rifampicin (ara Tabella 1).

Effetti addizzjonali ta' prodotti oħra fuq letermovir meta jiġi kkombinat ma' cyclosporine

Inibituri ta' OATP1B1 jew 3

L-ġhoti flimkien ta' PREVYMIS ma' prodotti mediċinali oħra li huma inibituri ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3 jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir. Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' PREVYMIS (inibitur qawwi ta' OATP1B1/3), id-doża rakkomandata ta' PREVYMIS hija ta' 240 mg darba kuljum (ara Tabella 1 u sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Hija rakkomandata l-kawtela jekk jiżiedu inibituri oħra ta' OATP1B1/3 ma' letermovir ikkombinat ma' cyclosporine.
-Eżempji ta' inibituri ta' OATP1B1 jinkludu gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, u diversi inibituri ta' protease (atazanavir, simeprevir).

Inibituri ta' P-gp/BCRP

Riżultati *in vitro* jindikaw li letermovir huwa sottostrat ta' P-gp/BCRP. It-tibdil fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir minħabba l-inibizzjoni ta' P-gp/BCRP permezz ta' itraconazole ma' kienx klinikament rilevanti.

Effett ta' letermovir fuq prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali eliminati prinċipalment mill-metabolizmu jew influwenzati minn trasport attiv. Letermovir huwa induttur ġenerali *in vivo* ta' enzimi u trasportaturi. Sakemm ma tiġix inibita wkoll xi enzima jew xi trasportatur partikolari (ara taħt), tista' tkun mistennija l-induzzjoni. Għalhekk, letermovir jista' potenzjalment jwassal għal esponiment tal-plażma mnaqqas u possibbilment effikaċja mnaqqsa ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jiġu eliminati prinċipalment mill-metabolizmu jew minn trasport attiv.

Id-daqs tal-effett tal-induzzjoni huwa dipendenti fuq mnejn jingħata letermovir u fuq jekk cyclosporine jintużax b'mod konkomitanti. L-effett tal-induzzjoni sħiħ jista' jiġi mistenni wara 10-14-il jum ta' kura b'letermovir. Iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq stat kostanti ta' prodott mediċinali affettwat speċifiku se jinfluwenza wkoll iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq effett sħiħ fuq il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

In vitro, letermovir huwa inibitur ta' CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, u OAT3 f'konċentrazzjonijiet rilevanti *in vivo*. Huma disponibbli studji *in vivo* li jinvestigaw l-effett nett fuq CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 b'mod addizzjonali fuq CYP2C19. L-effett nett *in vivo* fuq l-enzimi u t-trasportaturi l-oħra mniżżlin mhuiwix magħruf. Informazzjoni ddettaljata hija ppreżentata hawn taħt.

Mhuiuwx magħruf jekk letermovir jistax jaffettwa l-esponiment ta' piperacillin/tazobactam, amphotericine B u micafungin. L-interazzjoni potenzjali bejn letermovir u dawn iil-prodotti mediċinali ma' ġietx investigata. Hemm riskju teoretiku ta' esponiment imnaqqas minħabba l-induzzjoni iżda mhux id-daqs tal-effett u għalhekk ir-relevanza klinika bħalissa mhijiex magħrufa.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A

Letermovir huwa inibitur moderat ta' CYP3A *in vivo*. L-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' midazolam (sottostrat ta' CYP3A) orali jirriżulta f'żidiet ta' 2-3 fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' midazolam, li jindikaw li letermovir huwa inibitur moderat ta' CYP3A. L-għoti flimkien ta' PREVYMIS jista' jirriżulta f'żidiet klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP3A mogħtija flimkien (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, u 5.2).

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu ċerti immunosuppressanti (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), inibituri ta' reductase HMG-CoA, u amiodarone (ara Tabella 1). Pimozide u alkaloidi tal-ergotina huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Id-daqs tal-effett inibitorju ta' CYP3A huwa dipendenti fuq mnejn jingħata letermovir u fuq jekk cyclosporine jintużax b'mod konkomitanti.

Minhabba l-inibizzjoni dipendenti fuq iż-żmien u l-induzzjoni simultanja, l-effett inibitorju nett tal-enzima jista' ma jintlaħaqx sa wara 10-14-il jum. Iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq stat fiss ta' prodott mediċinali affettwat speċifiku se jinfluwenza wkoll iż-żmien meħtieġ biex jintlaħaq l-effett sħiħ fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Meta tispicċa l-kura, l-effett inibitorju jieħu 10-14-il jum biex jitlaq. Jekk jiġi applikat il-monitoraġġ, dan huwa rakkomandat l-ewwel ġimagħtejn wara il-bidu u t-tmiem ta' letermovir (ara sezzjoni 4.4) kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir.

Prodotti mediċinali ttrasportati minn OATP1B1/3

Letermovir huwa inibitur ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3. L-għoti ta' PREVYMIS ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3 jista' jirriżulta f'żieda klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' OATP1B1/3 mogħtija flimkien.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu inibituri ta' reductase HMG-CoA, fexofenadine, repaglinide u glyburide (ara Tabella 1). Meta jitqabbel ir-regimen ta' letermovir mogħti mingħajr cyclosporine, l-effett jidher aktar wara letermovir ġol-vini milli orali.

Id-daqs tal-inibizzjoni ta' OATP1B1/3 fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien aktarx huwa akbar meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine (inibitur qawwi ta' OATP1B1/3). Dan jeħtieġ li jiġi kkunsidrat meta r-regimen ta' letermovir jinbidel waqt il-kura b'sottostrat ta' OATP1B1/3.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9/19 u/jew CYP2C9/19

L-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' voriconazole (sottostrat ta' CYP2C9) jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqsa b'mod sinifikanti ta' voriconazole, li jindika li letermovir huwa induttur ta' CYP2C9. Aktarx li jiġi indott ukoll CYP2C9. Letermovir għandu l-potenzjal li jnaqqas l-esponiment ta' sottostrati ta' CYP2C9 u/jew CYP2C9 li potenzjalment jirriżulta f'livelli sottoterapewtiċi.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu warfarin, voriconazole, diazepam, lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, tilidine, tolbutamide (ara Tabella 1).

L-effett huwa mistenni li jkun iżgħar għal letermovir orali mingħajr cyclosporine, milli letermovir ġol-vini bi jew mingħajr cyclosporine, jew letermovir orali b'cyclosporine. Dan jeħtieġ li jiġi kkunsidrat meta r-regimen ta' letermovir jinbidel waqt il-kura b'sottostrat ta' CYP2C9 jew CYP2C19. Ara wkoll informazzjoni ġenerali dwar l-induzzjoni hawn fuq rigward korsijiet tal-ħin tal-interazzjoni.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C8

Letermovir jinibixxi CYP2C8 *in vitro* iżda jista' jinduċi wkoll CYP2C9 abbażi tal-potenzjal ta' induzzjoni tiegħu. L-effett nett mhux magħruf.

-Eżempji ta' prodott mediċinali li jiġi eliminat prinċipalment minn CYP2C8 huwa repaglinide (ara Tabella 1). L-użu konkomitanti ta' repaglinide u letermovir ma' jew mingħajr cyclosporine mhux rakkomandat.

Prodotti mediċinali ttrasportati minn P-gp fil-musrana

Letermovir huwa induttur ta' P-gp intestinali. L-għoti ta' PREVYMIS jista' jirriżulta fi tnaqqis klinikament relevanti tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jiġu ttrasportati b' mod sinifikanti minn P-gp fil-musrana bħal dabigatran u sofosbuvir.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2B6, UGT1A1, jew ittrasportati minn BCRP jew OATP2B1

Letermovir huwa induttur ġenerali *in vivo* iżda ġie osservat ukoll li jinibixxi CYP2B6, UGT1A1, BCRP, u OATP2B1 *in vitro*. L-effett nett *in vivo* mhuwiex magħruf. Għalhekk, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi jistgħu jiżdiedu jew jitnaqqsu meta jingħata flimkien ma' letermovir. Jista' jiġi rakkomandat monitoraġġ addizzjonali; irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal prodotti mediċinali bħal dawn.

- Eżempji ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2B6 jinkludu bupropion.
- Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn UGT1A1 huma raltegravir u dolutegravir.
- Eżempji ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP jinkludu rosuvastatin u sulfasalazine.
- Eżempju ta' prodott mediċinali ttrasportat minn OATP2B1 huwa celiprolol.

Prodotti mediċinali ttrasportati mit-trasportatur tal-kliwi OAT3

Dejta *in vitro* tindika li letermovir huwa inibitur ta' OAT3; għalhekk, letermovir jista' jkun inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OAT3 jistgħu jiżdiedu.

- Eżempji ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OAT3 jinkludu ciprofloxacina, tenofovir, imipenem, u cilastin.

Informazzjoni ġenerali

Jekk isiru aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali konkomitanti minhabba l-kura bi PREVYMIS, id-doži għandhom jiġu aġġustati mill-ġdid wara li ttlesta l-kura bi PREVYMIS. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża meta jinbidel imnejn jingħata l-immunosuppressant.

Tabella 1 tipprovdi elenkar ta' interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali stabbiliti jew oħrajn potenzjalment klinikament sinifikanti. L-interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi PREVYMIS jew huma interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali mbassra li jistgħu jsiru bi PREVYMIS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.1 u 5.2).

Tabella 1: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra. Innota li t-tabella ma tinkludix kollox iżda tipprovdi eżempji ta' interazzjonijiet klinikament relevanti. Ara wkoll it-test ġenerali dwar DDIs hawn fuq.

Sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor, l-istudji tal-interazzjoni saru b'letermovir orali mingħajr cyclosporine. Jekk jogħġbok innota li l-interazzjoni potenzjali u l-konsegwenzi kliniċi jistgħu jkunu differenti skont jekk letermovir jingħatax oralment jew ġol-vini, u jekk cyclosporine jintużax b' mod konkomitanti. Meta jinbidel imnejn jingħata, jew jekk jinbidel l-immunosuppressant, għandha terġa' tiġi kkunsidrata r-rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni [†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C _{max} (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
Antibijotiċi		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
nafcillin	L-interazzjoni ma gietx studjata: ↓ letermovir (induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Nafcillin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u nafcillin mhuwiex rakkomandat.
Antifungali		
fluconazole (400 mg doża waħda)/letermovir (480 mg doża waħda)	↔ fluconazole AUC 1.03 (0.99, 1.08) C _{max} 0.95 (0.92, 0.99) ↔ letermovir AUC 1.11 (1.01, 1.23) C _{max} 1.06 (0.93, 1.21) L-interazzjoni fi stat fiss ma gietx studjata. Mistennija; ↔ fluconazole ↔ letermovir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
itraconazole (200 mg darba kuljum PO)/letermovir (480 mg darba kuljum PO)	↔ itraconazole AUC 0.76 (0.71, 0.81) C _{max} 0.84 (0.76, 0.92) ↔ letermovir AUC 1.33 (1.17, 1.51) C _{max} 1.21 (1.05, 1.39)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
posaconazole [‡] (doża waħda ta' 300 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ posaconazole AUC 0.98 (0.82, 1.17) C _{max} 1.11 (0.95, 1.29)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
voriconazole [‡] (200 mg darbtejn kuljum)/letermovir (480 mg kuljum)	↓ voriconazole AUC 0.56 (0.51, 0.62) C _{max} 0.61 (0.53, 0.71) (induzzjoni ta' CYP2C9/19)	Jekk ikun meħtieġ għoti konkomitanti, huwa rakkomandat TDM għal voriconazole l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingata ta' letermovir jew tal-immunosoppressant.
Antimikobatteriċi		
rifabutin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Rifabutin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u rifabutin mhuwiex rakkomandat.
rifampicin		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
(doża unika ta' 600 mg mill-ħalq)/ letermovir (doża unika ta' 480 mg mill-ħalq)	↔ letermovir AUC 2.03 (1.84, 2.26) C _{max} 1.59 (1.46, 1.74) C ₂₄ 2.01 (1.59, 2.54) (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp)	Doża multipla ta' rifampicin tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u rifampicin mhuwiex rakkomandat.
(doża unika ta' 600 mg ġol-vini)/ letermovir (doża unika ta' 480 mg mill-ħalq)	↔ letermovir AUC 1.58 (1.38, 1.81) C _{max} 1.37 (1.16, 1.61) C ₂₄ 0.78 (0.65, 0.93) (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp)	
(600 mg darba kuljum mill-ħalq)/ letermovir (480 mg darba kuljum mill-ħalq)	↓ letermovir AUC 0.81 (0.67, 0.98) C _{max} 1.01 (0.79, 1.28) C ₂₄ 0.14 (0.11, 0.19) (It-total tal-inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp u l-induzzjoni ta' P-gp/UGT)	
(600 mg darba kuljum mill-ħalq (24 siegħa wara rifampicin) [§] / letermovir (480 mg darba kuljum mill-ħalq)	↓ letermovir AUC 0.15 (0.13, 0.17) C _{max} 0.27 (0.22, 0.31) C ₂₄ 0.09 (0.06, 0.12) (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	
Antipsikotiċi		
thioridazine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Thioridazine jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u thioridazine mhuwiex rakkomandat.
Antagonisti tal-endotelina		
bosentan	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Bosentan jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u bosentan mhuwiex rakkomandat.
Antivirali		
acyclovir [‡] (doża waħda ta' 400 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ acyclovir AUC 1.02 (0.87, 1.2) C _{max} 0.82 (0.71, 0.93)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
valacyclovir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↔ valacyclovir	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
Prodotti erbali		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	St. John's wort jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS u St. John's wort huwa kontraindikati.
Prodotti mediċinali tal-HIV		
efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT) ↑ jew ↓ efavirenz (inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP2B6)	Efavirenz jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS u efavirenz mhuwiex rakkomandati.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Dawn l-antivirali jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS ma' dawn l-antivirali mhuwiex rakkomandati.
Inibituri ta' reductase HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (doża waħda ta' 20 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↑ atorvastatin AUC 3.29 (2.84, 3.82) C _{max} 2.17 (1.76, 2.67) (inibizzjoni ta' CYP3A, OATP1B1/3)	Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Id-doża ta' atorvastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg kuljum meta jingħata flimkien ma' PREVYMIS [#] . Għalkemm ma giex studjat, meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-daqs taż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma huwa mistenni li jkun akbar minn dak ta' PREVYMIS waħdu. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, atorvastatin huwa kontraindikati.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ inibituri ta' reductase HMG-CoA (inibizzjoni ta' CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir jista' sostanzjalment iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn l-istatini. L-użu konkomitanti ma' PREVYMIS waħdu mhuwiex rakkomandat. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, l-użu ta' dawn l-istatini huwa kontraindikati.
fluvastatin, pravastatin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ inibituri ta' reductase HMG-CoA (inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' statin. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' dawn l-istatini, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-istatini [#] . Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. PREVYMIS Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, pravastatin mhuwiex rakkomandat waqt li għal fluvastatin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża [#] . Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
Immunosuppressanti		
cyclosporine (doża waħda ta' 50 mg)/letermovir (240 mg kuljum)	↑ cyclosporine AUC 1.66 (1.51, 1.82) C _{max} 1.08 (0.97, 1.19) (inibizzjoni ta' CYP3A)	Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża ta' PREVYMIS għandu jitnaqqas għal 240 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.2, u 5.1).
cyclosporine (doża waħda ta' 200 mg)/letermovir (240 mg kuljum)	↑ letermovir AUC 2.11 (1.97, 2.26) C _{max} 1.48 (1.33, 1.65) (inibizzjoni ta' OATP1B1/3)	Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demmi kollu ta' cyclosporine matul il-kura, meta jibidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' cyclosporine għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] .
mycophenolate mofetil (doża waħda ta' 1 g)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ mycophenolic acid AUC 1.08 (0.97, 1.20) C _{max} 0.96 (0.82, 1.12) ↔ letermovir AUC 1.18 (1.04, 1.32) C _{max} 1.11 (0.92, 1.34)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
sirolimus [‡] (doża waħda ta' 2 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↑ sirolimus AUC 3.40 (3.01, 3.85) C _{max} 2.76 (2.48, 3.06) (inibizzjoni ta' CYP3A) L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demmi kollu ta' sirolimus matul il-kura, meta jinbidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' sirolimus għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] . Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-bidu u meta jiwaqqaf l-ghoti flimkien ta' cyclosporine ma' PREVYMIS. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, irreferi wkoll għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' sirolimus għal rakkomandazzjoniet speċifiċi dwar id-dożaġġ għal użu ta' sirolimus ma' cyclosporine. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , id-daqs taż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus jista' jkun ikbar milli bi PREVYMIS waħdu.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
tacrolimus (doża waħda ta' 5 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↑ tacrolimus AUC 2.42 (2.04, 2.88) C _{max} 1.57 (1.32, 1.86) (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demem kollu ta' tacrolimus matul il-kura, meta jinbidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' tacrolimus għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] .
tacrolimus (doża waħda ta' 5 mg)/letermovir (80 mg kuljum)	↔ letermovir AUC 1.02 (0.97, 1.07) C _{max} 0.92 (0.84, 1)	
Kontraċettivi orali		
ethinylestradiol (EE) (0.03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] (0.15 mg) doża waħda/letermovir (480 mg kuljum)	↔ EE AUC 1.42 (1.32, 1.52) C _{max} 0.89 (0.83, 0.96) ↔ LNG AUC 1.36 (1.30, 1.43) C _{max} 0.95 (0.86, 1.04)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Sterojdi kontraċettivi orali ohra li jaħdmu b'mod sistemiku	Riskju ta' ↓ steroidi kontraċettivi	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' steroidi kontraċettivi orali ohra u b'hekk jaffettwa l-effikaċja tagħhom. Sabiex jiġi żgurat effett kontraċettiv adegwat b'kontraċettiv orali, għandhom jintgħażlu l-prodotti li fihom EE u LNG.
Mediċini antidijabetiċi		
repaglinide	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Mistennija: ↑ repaglinide (induzzjoni ta' CYP2C8, inibizzjoni ta' CYP2C8 u OATP1B)	Letermovir jista' jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' repaglinide. (L-effett nett mhuwiex magħruf). L-użu konkomitanti mhuwiex magħruf. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, il-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma huma mistennija li jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni addizzjonali ta' OATP1B minn cyclosporine. L-użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat [#] .

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
glyburide	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ glyburide (inibizzjoni ta' OATP1B1/3, inibizzjoni ta' CYP3A, induzzjoni ta' CYP2C9)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glyburide. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożju l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , irreferi wkoll għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' glyburide għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ.
Prodotti mediċinali antiepilettiċi (ara wkoll it-test ġenerali)		
carbamazepine, phenobarbital	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Carbamazepine jew phenobarbital jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u carbamazepine jew phenobarbital mhuwix rakkomandat.
phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT) ↓ phenytoin (Induzzjoni tas-CYP2C9/19)	Phenytoin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' phenytoin. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u phenytoin mhuwix rakkomandat.
Antikoagulanti orali		
warfarin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ warfarin (induzzjoni ta' CYP2C9)	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' warfarin. Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali' (INR, International Normalised Ratio) meta warfarin jingħata flimkien ma' PREVYMIS [#] . Huwa rakkomandat il-monitoraġġ l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir jew l-immunosuppressant.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
dabigatran	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ dabigatran (induzzjoni ta' Pgp intestinali)	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran u jista' jnaqqas l-effikaċja ta' dabigatran. L-użu konkomitanti ta' dabigatran għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' effikaċja mnaqqsa ta' dabigatran. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , dabigatran huwa kontraindikata.
Sedattivi		
midazolam (doża waħda ta' 1 mg ġol-vini)/ letermovir (240 mg darba kuljum PO) midazolam (doża waħda ta' 2 mg PO) / letermovir (240 mg darba kuljum PO)	↑ midazolam ġol-vini: AUC 1.47 (1.37, 1.58) C _{max} 1.05 (0.94, 1.17) PO: AUC 2.25 (2.04, 2.48) C _{max} 1.72 (1.55, 1.92) (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib għal dipressjoni respiratorja u/jew għandha ssir sedazzjoni fit-tul waqt l-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' midazolam. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' midazolam fil-plażma tista' tkun ikbar meta jingħata midazolam orali ma' letermovir bid-doża klinika milli bid-doża studjata.
Agonisti opjojde		
Eżempji: alfentanil, fentanyl	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ opjojdi metabolizzati ta' CYP3A (inibizzjoni ta' CYP3A)	Matul l-għoti flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi relatati ma' dawn il-prodotti mediċinali. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' opjojdi metabolizzati ta' CYP3A [#] (ara sezzjoni 4.4). Il-monitoraġġ huwa wkoll rakkomandat jekk jinbidel imnejn jingħata. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , id-daqs taż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' opjojdi metabolizzati ta' CYP3A fil-plażma huwa mistenni li jkun akbar. Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib għal dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul waqt l-għoti flimkien ta' PREVYMIS flimkien ma' cyclosporine u alfentanil jew fentanyl. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni rispettiva (ara sezzjoni 4.4).
Prodotti mediċinali antiaritmici		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
amiodarone	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ amiodarone (primarjament inibizzjoni ta' CYP3A u inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP2C8)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' amiodarone. Matul l-ghoti flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi relatati ma' amiodarone. Għandu jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone regolarment meta amiodarone jingħata flimkien ma' PREVYMIS [#] .
quinidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ quinidine (inibizzjoni ta' CYP3A)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' quinidine. Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib waqt l-ghoti ta' PREVYMIS ma' quinidine. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni rispettiva [#] .
Prodotti mediċinali kardjovaskulari		
digoxin [‡] (doża waħda ta' 0.5 mg)/letermovir (240 mg darbtejn kuljum)	↔ digoxin AUC 0.88 (0.80, 0.96) C _{max} 0.75 (0.63, 0.89) (induzzjoni ta' P-gp)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-pompa tal-proton		
omeprazole	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓omeprazole (induzzjoni ta' CYP2C19) L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP2C19. Jistgħu jkunu meħtieġa kliniku u aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjoni medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
pantoprazole	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Mistennija: ↓ pantoprazole (aktarx minħabba l-induzzjoni ta' CYP2C19) L-interazzjoni ma' gietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP2C19. Jistgħu jkunu meħtieġa kliniku u aġġustament fid-doża.
Aġenti li jipromwovu n-nuqqas ta' rqad		
modafinil	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Modafinil jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u modafinil mhuwiex rakkomandat.
<p>*Din it-tabella ma tinkludix kollox. [†] ↓ =tnaqqis, ↑ =żieda ↔ =ebda bidla klinikament relevanti [‡] Studju dwar interazzjoni ta' mod wiehed li jivvaluta l-effett ta' letermovir fuq il-prodott mediċinali konkomitanti. [§] Din id-data hija l-effett ta' rifampicin fuq letermovir 24 siegħa wara d-doża finali ta' rifampicin. #Irreferi għall-informazzjoni ta' preskrizzjoni rispettiva.</p>		

Popolazzjoni pedjatrika
Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' letermovir f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).PREVYMIS

L-użu ta' PREVYMIS mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk letermovir jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' letermovir fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċizzjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġ jew twaqqafx it-trattament b' PREVYMIS, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tan-nisa fil-firien. Ġie osservat effett tossiku fuq it-testikoli irriversibbli u indeboliment tal-fertilità f'firien irġiel, iżda mhux fi ġrieden irġiel jew f'xadini rġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

PREVYMIS jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati għeja u vertigo f'xi pazjenti matul il-kura bi PREVYMIS, li jista' jinfluwenza il-hila tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' PREVYMIS giet ibbażata fuq prova ta' Fażi 3, klinika (P001) f'riċevituri ta' HSCT li rċew PREVYMIS jew il-placebo matul Ġimgħa 14 wara t-trapjant u li ġew segwiti għas-sigurtà matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li seħħu f'tal-inqas 1 % tal-individwi fil-grupp ta' PREVYMIS u bi frekwenza akbar mill-placebo kienu: dardir (7.2 %), dijarea (2.4 %), u remettar (1.9 %).

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti li wasslu għat-twaqqif ta' PREVYMIS kienu dardir (1.6 %), remettar (0.8 %) u uġiġħ addominali (0.5 %).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'pazjenti li kienu qed jieħdu PREVYMIS fi provi kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi qed jitniżżlu hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġejj: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi identifikati bi PREVYMIS

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Mhux komuni	nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Mhux komuni	disgewżja, uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
Mhux komuni	vertigo
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni	dardir, dijarea, remettar
Mhux komuni	uġiġħ addominali
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Mhux komuni	żieda ta' alanine aminotransferase, żieda ta' aspartate aminotransferase
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni	spażmi fil-muskoli
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	
Mhux komuni	żieda fil-kreatinina tad-demem
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Mhux komuni	għeja, edema periferali

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva fil-bniedem bi PREVYMIS. Matul il-provi kliniċi ta' Fazi 1, 86 individwu b'saħħithom irċievew doži li jvarjaw minn 720 mg/jum sa 1,440 mg/jum ta' PREVYMIS sa 14-il jum. Il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien simili għal dak tad-doża klinika ta' 480 mg/jum. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva bi PREVYMIS. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi u li tinbeda kura sintomatika xierqa.

Mhuwiex magħruf jekk id-dijalizi hijiex se tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' PREVYMIS miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AX18

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Letermovir jinibixxi l-kumpless ta' terminases tad-DNA ta' CMV li huwa meħtiegħ għall-qsim u l-ippakkjar ta' DNA dixxendent virali.. Letermovir jaffettwa l-formazzjoni ta' ġenomi ta' tul tal-unità xieraq u jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-virjon.

Attività antivirali

Il-valur medjan tall-EC₅₀ ta' letermovir kontra ġabra ta' iżolati kliniċi ta' CMV f' mudell ta' infezzjoni ta' kultura taċ-ċelluli kienet ta' 2.1 nM (medda = 0.7 nM sa 6.1 nM, n=74).

Reżistenza virali

Fil-koltura taċ-ċelluli

Il-ġeni ta' CMV UL51, UL56 u UL89 jikkodifikaw sottounitajiet ta' terminases tad-DNA ta' CMV. Il-mutanti ta' CMV b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal letermovir ġew ikkonfermati fil-koltura taċ-ċelluli. Il-valuri EC₅₀ għal mutanti ta' CMV rikombinanti li jesprimu s-sostituzzjonijiet jimmarkaw għal pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T A365S, N368D), u pUL89 (N320H, D344E) kienu 1.6 sa <10 darbiet oġhla minn dawk għal virus ta' referenza tat-tip selvaġġ; dawn is-sostituzzjonijiet aktarx mhumiex klinikament rilevanti. Il-valuri EC₅₀ għal mutanti ta' CMV rikombinanti li jesprimu s-sostituzzjonijiet ta' pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S u R369T kienu 10 sa 9,300 darba oġhla minn dawk għall-virus ta' referenza tat-tip selvaġġ; xi whud minn dawn is-sostituzzjonijiet ġew osservati f' pazjenti li esperjenzaw insuffiċjenza ta' profilassi fil-provi kliniċi (ara hawn taħt).

Fil-provi kliniċi

Fi prova ta' Fażi 2b li tevalwa dozi ta' letermovir ta' 60, 120, jew 240 mg/jum jew tal-placebo sa 84 jum f' 131 riċevitur tal-HSCT, saret analiżi ta' sekwenza tad-DNA ta' reġjun magħżul ta' UL56 (amminoacidi 231 sa 369) fuq kampjuni miksubin minn 12-il individwu kkurati b'letermovir li esperjenzaw insuffiċjenza tal-profilassi u li għalihom kien hemm kampjuni disponibbli għall-analiżi. Individwu wiehed (li rċieva 60 mg/jum) kellu varjant ġenotipiku (GV, genotypic variant) reżistenti għal letermovir (V236M).

Fi prova ta' Fażi 3 (P001), saret analiżi ta' sekwenza tad-DNA ta' reġjuni ta' kkwodjar sħaħ ta' UL56 u UL89 fuq kampjuni miksubin minn 40 individwu kkurati b'letermovir, fil-popolazzjoni FAS li esperjenzaw insuffiċjenza tal-profilassi u li għalihom kien hemm kampjuni disponibbli għall-analiżi. Żewġ individwi kellhom GVs reżistenti għal letermovir identifikati, it-tnejn li huma b'sostituzzjonijiet li jimmarkaw lejn pUL56. Individwu wiehed kellu s-sostituzzjoni V236M u l-individwu l-ieħor kellu s-sostituzzjoni E237G. Individwu wiehed ieħor, li kellu DNA ta' CMV identifikabli fil-linja bażi (u għalhekk ma kienx fil-popolazzjoni FAS), kellu sostituzzjonijiet ta' puUL56, C325W u R369T, identifikati wara li waqqaf letermovir.

Reżistenza inkroċjata

Mhijiex probabbli reżistenza inkroċjata bi prodotti mediċinali b'mekkanizmu ta' azzjoni differenti. Letermovir huwa attiv b'mod sħiħ kontra popolazzjonijiet virali b'reżistenza li tikkonferixxi mas-sostituzzjonijiet għal inibituri tal-polimerażi tad-DNA ta' CMV (ganciclovir, cidofovir, u foscarnet). Panil ta' razez ta' CMV rikombinanti b'sostituzzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal letermovir kien suxxettibbli b'mod sħiħ għal cidofovir, foscarnet u ganciclovir bl-eċċezzjoni ta' razza rikombinanti bis-sostituzzjoni pUL56 E237G li tikkonferixxi tnaqqis ta' 2.1 darbiet fis-suxxettibbiltà ta' ganciclovir relattiv għat-tip selvaġġ.

Elettrofizioloġija kardijaka

L-effett ta' letermovir fuq dozi sa 960 mg mogħtija ġol-vini fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi prova QT dettaljata randomizzata, ta' doża waħda, ikkontrollata bil-placebo u b'mod attiv (moxifloxacin

400 mg orali) ta' 4 perjodi inkroċjata fi 38 individwu b'saħħithom. Letermovir ma jtawwalx il-QTc sa xi limitu klinikament relevanti wara d-doża 960 mg ġol-vini bil-konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar darbtejn oġġla tad-doża 480 mg ġol-vini.

Effikaċja klinika u sigurtà

Riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetiku (HSCT, hematopoietic stem cell transplant) alloġeniku

Sabiex tiġi vvalutata l-profilassi ta' letermovir bħala strateġija preventiva għal infezzjoni jew marda b'CMV, l-effikaċja ta' letermovir giet ivvalutata fi prova multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo ta' Fażi 3 (P001) f'riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' HSCT alloġeniku. L-individwi ġew randomizzati (2:1) sabiex jirċievu jew letermovir f'doża ta' 480 mg darba kuljum aġġustata għal 240 mg meta jingħata flimkien ma' cyclosporine, jew plaċebo. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont is-sit investigattiv u r-riskju (għoli kontra baxx) għar-riattivazzjoni ta' CMV fiż-żmien tad-dhul fl-istudju. Letermovir inbeda wara HSCT (Jum 0-28 wara t-trapjant) u tkompla matul Ġimgħa 14 wara t-trapjant. Letermovir ingħata jew mill-ħalq jew IV, id-doża ta' letermovir kienet l-istess irrispettivament minn imnejn jingħata. L-individwi ġew immonitorjati matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant għall-end-point tal-effikaċja primarju b'segwitu li kompla matul Ġimgħa 48 wara t-trapjant.

L-individwi rċiew monitoraġġ tad-DNA tas-CMV kull ġimgħa sa ġimgħa 14 wara t-trapjant imbagħad kull ġimagħtejn sa ġimgħa 24 wara t-trapjant, bil-bidu ta' terapija preventiva għas-CMV standard ta' kura jekk DNAemia b'CMV giet ikkunsidrata klinikament sinifikanti. L-individwi komplew s-segwitu matul Ġimgħa 48 wara t-trapjant.

Fost il-565 individwu kkurati, 373 individwu rċiew letermovir (inkluż 99 individwu li rċiew tal-inqas doża waħda ġol-vini) u 192 irċiew il-plaċebo (inkluż 48 individwu li rċiew tal-inqas doża waħda ġol-vini). Il-ħin medjan għall-bidu ta' letermovir kien ta' 9 ijiem wara t-trapjant. Sebħa u tletin fil-mija (37 %) tal-individwi tlaqqmu fil-linja bażi. L-età medjana kienet 54 sena (medda: 18 sa 78 sena); 56 (15.0 %) individwu kellhom 65 sena jew aktar: 58 % kienu rġiel; 82 % kienu Bojod, 10 % kienu Asjatiċi; 2 % kienu Suwed jew Afrikani; u 7 % kienu Ispaniċi jew Latini. Fil-linja bażi, 50 % tal-individwi rċiew reġimen majeloablattiv; 52 % kienu qed jirċievu cyclosporine; 42 % kienu qed jirċievu tacrolimus. L-aktar raġunijiet primarji komuni għat-trapjant kienu lewkimja majelojde akuta (38 %), sindrome majeloblastiku (15 %), u linfoma (13 %). Tnax fil-mija (12 %) tal-individwi kienu pożittivi għal DNA ta' CMV fil-linja bażi.

Fil-linja bażi, 31 % tal-individwi kienu f'riskju għoli għal riattivazzjoni kif definita minn kriterju wiehed jew aktar minn li ġejjin: Donatur relatat (ħu/oħt) ta' Antigen Lewkoċitarju tal-Bniedem (HLA) b'tal-inqas spariġġ wiehed f'wiehed mit-tliet loki tal-ġene ta' HLA li ġejjin: HLA-A, -B jew -DR, donatur aploidentiku, donatur mhux relatat b'tal-inqas spariġġ wiehed f'wiehed mill-erba' loki tal-ġene ta' HLA li ġejjin: HLA-A, -B, -C u -DRB1; użu tad-demm tal-kurdun bħala s-sors taċ-ċellula staminali; użu ta' depleted grafts taċ-ċellula T *ex vivo*; Marda tat-Trapjant Kontra l-Ospitu (GVHD, Graft-Versus-Host Disease) ta' Grad 2 jew akbar, li teħtieġ kortikosteroidi sistemici.

Effikaċja

End-point tal-effikaċja primarju

L-end-point tal-effikaċja primarju ta' infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti f'P001 gie definit skont l-inċidenza ta' DNAemia b'CMV li tippermetti terapija preventiva (PET) għal kontra s-CMV jew l-okkorrenza ta' marda tal-organu tal-aħħar stadju b'CMV. Intuża l-approċċ MaLestiex=Falliment (NC=F, Non-Completer=Failure), fejn l-individwi li waqfu mill-istudju qabel Ġimgħa 24 wara t-trapjant jew kellhom riżultat nieqes f'Ġimgħa 24 wara t-trapjant ingħaddew bħala fallimenti.

Letermovir wera effikaċja superjuri fuq il-plaċebo fl-analiżi tal-end-point primarju, kif muri f'Tabella 3. Id-differenza tal-kura stmata ta' -23.5 % kienet statistikament kbira (valur-p ta' naħa waħda <0.0001).

Tabella 3: P001: Riżultati tal-effikaċja f'riċevituri ta' HSCT (Approċċ NC=F, Popolazzjoni FAS)

Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Plaċebo (N=170) n (%)
End-point tal-effikaċja primarju (Proporzjon ta' individwi li fallaw il-profilassi sa Ġimgħa 24)	122 (37.5)	103 (60.6)
Raġunamenti għall-Fallimenti†		
Infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti	57 (17.5)	71 (41.8)
DNAemia b'CMV li tippermetti PET għal kontra s-CMV	52 (16.0)	68 (40.0)
Marda tal-organu tal-aħħar stadju b'CMV	5 (1.5)	3 (1.8)
Waqfu mill-istudju	56 (17.2)	27 (15.9)
Riżultat nieqes	9 (2.8)	5 (2.9)
Differenza fil-kura aġġustata skont l-istrat (Letermovir-Plaċebo)§		
Differenza (95 % CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
valur-p	<0.0001	

† Il-kategoriji ta' falliment huma esklużi b'mod reċiproku u bbażati fuq il-ġerarkija ta' kategoriji fl-ordni mniżżla.

§ 95 % CIs u valur-p għad-differenzi fil-kura f'rispons f'percentwal ġew ikkalkulati bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel aġġustat skont l-istrat bid-differenza ppeżata mill-medja armonika tad-daqs tal-kampjun għal kull fergħa għal kull strat (riskju għoli jew baxx). A Intuża valur-p ta' naħa $1 \leq 0.0249$ għad-dikjarazzjoni ta' sinifikanza statistika.

FAS=Sett ta' analizi sħiħa (Full analysis set); FAS jinkludi individwi randomizzati li reivew tal-inqas doża waħda tal-medicina tal-istudju, u jeskludi individwi b'DNA ta' CMV identifikata fil-linja bażi.

Approċċ biex jiġu mmaniġġjati valuri neqsin: Approċċ MaLestix=Falliment (NC=F). Bl-approċċ NC=F, il-falliment ġie definit bħala l-individwi kollha b'infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti jew li b'mod prematur waqfu mill-istudju jew li kellhom riżultat nieqes matul Ġimgħa 24 fiż-żmien tal-visti wara t-trapjant.

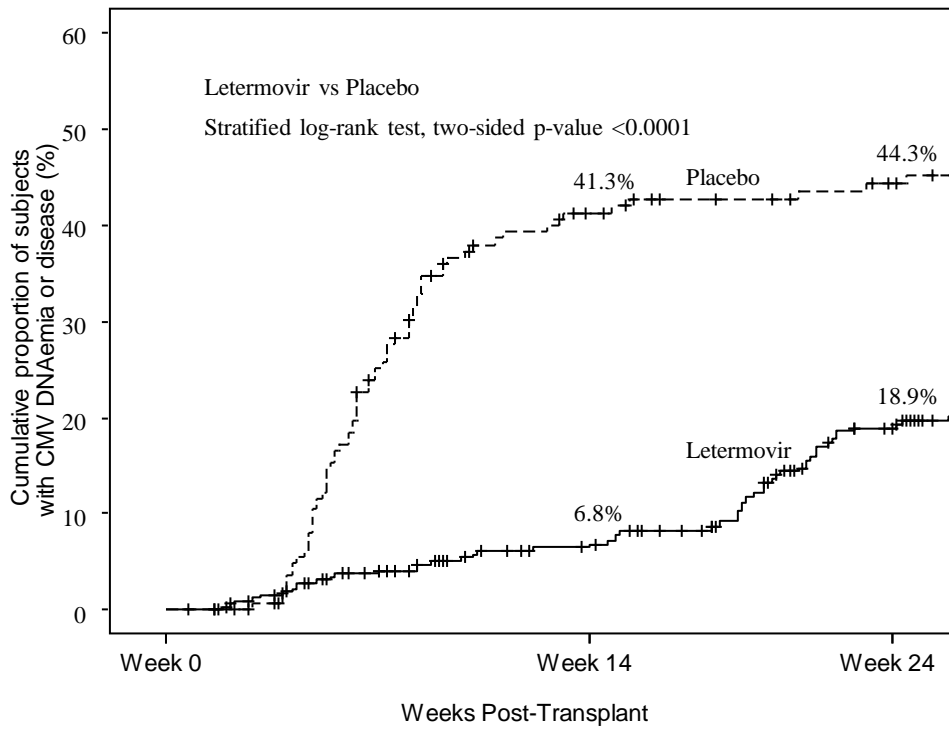
N = numru ta' individwi f'kull grupp ta' kura.

n (%) = Numru (percentwal) ta' individwi f'kull sottokategorija.

Nota: Il-proporzjon ta' individwi b'DNA virali identifikata b'CMV f'Jum 1 li żviluppaw infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti fil-grupp ta' letermovir kien ta' 64.6 % (31/48) meta mqabbel ma' 90.9 % (20/22) fil-grupp tal-plaċebo f'Ġimgħa 24 wara t-trapjant. Id-differenza stmata (CI ta' 95 % għad-differenza) kienet ta' -26.1% (-45.9%, -6.3%), b'valur-p nominali ta' naħa waħda <0.0048.

Fatturi assoċjati ma' DNAemia b'CMV wara Ġimgħa 14 wara t-trapjant fost l-individwi kkurati b'letermovir kienu jinkludu riskju għoli għal riattivazzjoni ta' CMV fil-linja bażi, GVHD, u l-użu tal-kortikosteroidi, u serostatus tad-donatur negattiv għal CMV.

Figura 1: P001: Plott ta' żmien Kaplan-Meier għall-bidu ta' PET għal kontra s-CMV jew bidu ta' marda tal-organu tal-aħħar stadju b'CMV matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant f'riċevituri ta' HSCT (popolazzjoni FAS)

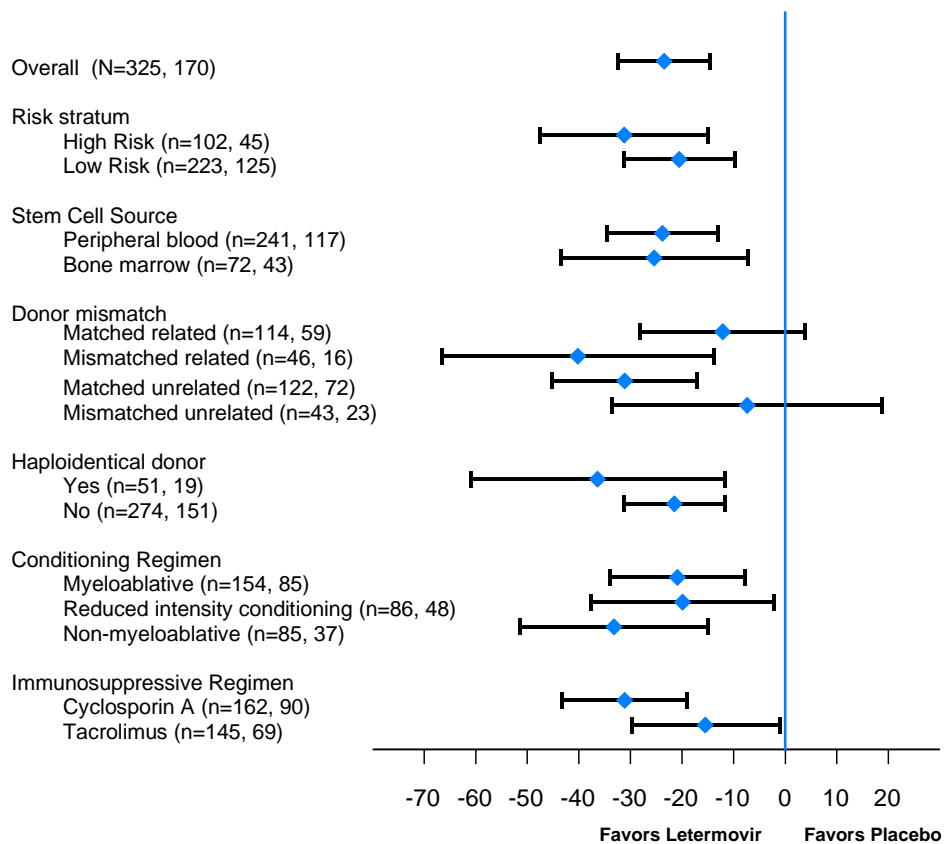


Number of Subjects at Risk			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Ma kien hemm l-ebda differenza fl-incidenza ta' jew il-hin għat-tilqim bejn il-gruppi ta' PREVYMIS u tal-placebo.

L-effikaċja, b'mod konsistenti, iffavorixxiet letermovir fis-sottogruppi inkluż riskju baxx u għoli għal riattivazzjoni ta' CMV, regimens ta' kundizzjonament, u regimens immunosoppressivi konkomitanti (ara Figura 2).

Figura 2: P001: Plott forest tal-proporzjon ta' individwi li bdew PET ghal kontra s-CMV jew b'marda tal-organu tal-ahhar stadju b'CMV matul Ġimgha 24 wara t-trapjant minn sottogruppi magħżula (approċċ NC=F, popolazzjoni FAS)



Letermovir - Placebo Difference (%) and 95% C.I.

NC=F, Ma Lestiex=Falliment. BI-approċċ NC=F, l-individwi li waqqfu mill-istudju qabel Ġimgha 24 wara t-trapjant jew li kellhom riżultat nieqes wara Ġimgha 24 wara t-trapjant ingħadew bhala falliment.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi PREVYMIS f'wiehed jew iktar sottosettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika għall-profilassi ta' infezzjoni b'cytomegalovirus (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' letermovir ġew ikkaratterizzati minn għoti orali u ġol-vini f'individwi b'saħħithom u f'riċevituri ta' HSCT. L-esponiment ta' letermovir żdied b'mod proporzjonali ta' aktar minn doża b'kemm għoti orali jew ġol-vini. Il-mekkaniżmu aktarx huwa saturazzjoni/awtoinibizzjoni ta' OATP1B1/3.

F'individwi b'saħħithom, il-valuri ta' AUC u C_{max} fi stat fiss medju ġeometriċi kienu 71,500 ng·hr/mL u 13,000 ng/mL, rispettivament, b'480 mg għoti orali ta' letermovir darba kuljum.

Letermovir lahaq stat fiss f'9 sa 10 ijiem bi proporzjon ta' akumulazzjoni ta' 1.2 għal AUC u ta' 1 għal C_{max} .

F'riċevituri ta' HSCT, l-AUC ta' letermovir kien stmat bl-użu tal-analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta ta' Fażi 3 (ara Tabella 4). Id-differenzi fl-esponiment fir-reġimens ta' kura mhumiex klinikament rilevanti; l-effikaċja kienet konsistenti fil-medda ta' esponimenti osservati f'P001.

Tabella 4: Valuri AUC ta' letermovir (ng•hr/mL) f'Riċevituri ta' HSCT

Reġimen ta' Kura	Medjan (Intervall ta' Tbassir ta' 90 %)*
480 mg Orali, l-ebda cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg ġol-vini, l-ebda cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg Orali, b'cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg ġol-vini, b'cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)

* Tbasir post-hoc tal-popolazzjoni mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta ta' Fażi 3

Assorbiment

Letermovir ġie assorbit b'mod rapidu bi żmien medjan għal konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) ta' 1.5 sa 3.0 sigħat u naqas b'mod bifaziku. F'riċevituri ta' HSCT, il-bijodisponibbiltà ta' letermovir ġiet stmata li kienet madwar 35 % b'480 mg letermovir orali darba kuljum mogħti mingħajr cyclosporine. Il-vajabbiltà interindividwali għall-bijodisponibbiltà ġiet stmata li kienet madwar 37 %.

L-effett ta' cyclosporine

F'riċevituri ta' HSCT, l-ġhoti flimkien ta' cyclosporine żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir minhabba l-inibizzjoni ta' OATP1B. Il-bijodisponibbiltà ta' letermovir ġiet stmata li kienet madwar 85 % b'240 mg letermovir orali darba kuljum mogħti flimkien ma' cyclosporine fil-pazjenti.

Jekk cyclosporine jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża rakkomandata ta' cyclosporine hija ta' 240 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

L-effett tal-ikel

F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti orali ta' 480 mg doża waħda ta' letermovir b'ikla standard b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji ma kellux effett fuq l-esponiment globali (AUC) u rriżulta f'madwar zieda ta' 30 % f'livelli massimi (C_{max}) ta' letermovir. Letermovir jista' jingħata mill-ħalq mal-ikel jew mingħajru kif sar fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, il-volum medju fi stat fiss ta' distribuzzjoni huwa stmat li huwa 45.5 L wara ġhoti ġol-vini f'riċevituri ta' HSCT.

Letermovir jeħel b'mod estensiv (98.2%) ma' proteini tal-plażma tal-bniedem, indipendenti mill-medda tal-konċentrazzjoni (3 sa 100 mg/L) evalwata, *in vitro*. Ġiet osservata xi saturazzjoni b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Il-partizzjoni tad-demem għall-plażma ta' letermovir hija ta' 0.56 u hija indipendenti mill-medda ta' konċentrazzjoni (0.1 sa 10 mg/L) evalwata *in vitro*.

Fi studji ta' distribuzzjoni prekliniċi, letermovir jiġi distribwit fl-organi u fit-tessuti bl-oġħla konċentrazzjonijiet osservati fil-passaġġ gastrointestinali, fil-kanal biljari u fil-fwied u konċentrazzjonijiet baxxi fil-fwied.

Bijotrasformazzjoni

Il-maġġoranza ta' komponenti relatati ma' letermovir fil-plażma huma oriġinarji mhux mibdula (96.6 %). Letermovir jiġi eliminat parzjalment minn glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1/1A3.

Eliminazzjoni

In-nofs haġja terminali apparenti medja għal letermovir hija madwar 12-il siegħa b'480 mg letermovir ġol-vini f'individwi b'saħħithom. Il-passaġġi ta' eliminazzjoni maġġuri ta' letermovir huwa eskrezzjoni biljari kif ukoll glukuronidazzjoni diretta. Il-proċess jinvolti t-trasportaturi tat-teħid mill-fwied OATP1B1 u 3 segwit minn glukuronidazzjoni katalizzata ta' UGT1A1/3. Il-glukuronidazzjoni tinkludi passaġġ ta' eliminazzjoni minuri.

Abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, is-CL fi stat fiss apparenti ta' letermovir hija stmata li hi 4.84 L/siegħa wara għoti ġol-vini ta' 480 mg f'riċevituri ta' HSCT. Il-varjabbiltà interindividwali għal CL hija stmata li hi 24.6 %.

Eskrezzjoni

Wara għoti orali ta' letermovir radjutikkettat, 93.3 % tar-radjuattività giet koperta mill-ġdid fl-ippurġar. Il-maġġoranza ta' letermovir gie eliminat b'mod biljari bħala wieħed oriġinarju mhux mibdul b'ammont żgħir (6% tad-doża) bħala metabolit acyl-glucuronide fl-ippurġar. L-acyl-glucuronide mhuwiex stabbli fl-ippurġar. L-eskrezzjoni urinarka ta' letermovir kienet neglġibbli (<2 % tad-doża).

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Inbedoliment tal-fwied

L-AUC mhux marbut ta' letermovir kienet madwar 81% u 4 darbiet oġhla f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Class B [CP-B], punteġġ ta' 7-9) u sever (Child-Pugh Class C [CP-C], punteġġ ta' 10-15), meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. It-tibdil fl-esponiment ta' letermovir f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat mhuwiex klinikament relevanti.

Huma antiċipati židiet li jidhru fl-esponiment mhux marbut ta' letermovir f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat flimkien ma' indeboliment tal-kliwi moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-AUC mhux marbut ta' letermovir kienet madwar 115 u 81 % oġhla f'individwi b'indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR ta' 31 sa 56.8 mL/min/1.73m²) u sever (eGFR ta' 11.9 sa 28.1 mL/min/1.73m²), rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. It-tibdil fl-esponiment ta' letermovir minhabba indeboliment tal-kliwi moderat jew sever mhuwiex ikkunsidrat li huwa klinikament relevanti. L-individwi b'ESRD ma' gewx studjati.

Piż

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-AUC ta' letermovir hija stmata li hi 18.7 % aktar baxxa f'individwi li jiżnu 80-100 kg meta mqabbel ma' individwi li jiżnu 67 kg. Din id-differenza mhijiex klinikament relevanti.

Razza

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-AUC ta' letermovir hija stmata li hi 33.2 % oġhla fl-Asjatiċi meta mqabbla mal-Bojod. Din il-bidla mhijiex klinikament relevanti.

Sess

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda differenza fil-farmakokinetiċi ta' letermovir fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Abbaži ta' analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda effett tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' letermovir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbaži tal-età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità ġenerali

It-tossicità testikulari irreversibbli ġiet innutata biss fil-firien f'esponimenti sistemici (AUC) >3 darbiet l-esponimenti fil-bnedmin bid-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD, recommended human dose). Din it-tossicità hija kkaratterizzata minn deġenerazzjoni tubulari seminiferuża, u oligospermja u frak taċ-ċelluli fl-epididimi, b'pizijiet imnaqqs ta' testikoli u tal-epididimi. Ma kien hemm l-ebda tossicità testikulari fil-firien f'esponimenti (AUC) simili għall-esponimenti fil-bniedem bl-RHD. It-tossicità testikulari ma ġietx osservata fil-ġrieden u fix-xadini bl-ogħla doži ttestjati f'esponimenti sa 4-darbiet u darbtejn, rispettivament, l-esponimenti fil-bnedmin bl-RHD. Ir-relevanza għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Huwa magħruf li hydroxypropylbetadex jista' jikkawża vakwolazzjoni fil-kliewi fil-firien meta jingħata ġol-vini f'doži ikbar minn 50 mg/kg/jum. Il-vakwolazzjoni ġiet innutata fil-kliewi tal-firien li ngħataw letermovir ġol-vini ifformulat b'1,500 mg/kg/jum tal-eċċipjent ta' cyclodextrin hydroxypropylbetadex.

Karċinoġenesi

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità b'letermovir.

Mutaġenesi

Letermovir ma kienx ġenotossiku f'batterija ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, inkluż assaġġi ta' mutaġenesi mikrobika, aberrazzjoni kromożika fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż u fi studju fuq il-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo*.

Riproduzzjoni

Fertilità

Fl-istudji dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embrijun bikri fil-far, ma kien hemm l-ebda effett ta' letermovir fuq il-fertilità tal-mara. Fil-firien irġiel, ġew innutati konċentrazzjoni tal-isperma mnaqqs, motilità tal-isperma mnaqqs, u fertilità mnaqqs b'esponimenti sistemici ≥ 3 darbiet l-AUC fil-bnedmin bl-RHD (ara Tossicità ġenerali).

Fix-xadini maturi li ngħataw letermovir, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossicità testikulari abbaži ta' evalwazzjoni istopatoloġika, kejl tad-daqs ta' testikoli, analiżi tal-ormoni tad-dem (ormon follikolu stimulant, inhibin B u testosterone) u evalwazzjoni tal-isperma (għadd tal-isperma, motilità u morfoloġija) b'esponimenti sistemici madwar darbtejn l-AUC fil-bnedmin bl-RHD.

Żvilupp

Fil-firien, it-tossicità materna (inkluż tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem) ġiet innutata b'250 mg/kg/jum (madwar 11-il darba l-AUC bl-RHD); fil-frieh ġew osservati, piż tal-fetu mnaqqs b'ossifikazzjoni mdewma, feti ftit edamużi, u incidenza miżjuda ta' kurduni umbilicali mqassra u ta' varjazzjonijiet u malformazzjonijiet fil-vertebri, fil-kustilji, u fil-pelvi. Ma ġie nnutat l-ebda effett matern jew fuq l-iżvilupp bid-doża ta' 50 mg/kg/jum (madwar 2.5 darbiet l-AUC bl-RHD).

Fil-fniek, it-tossicità materna (inkluż mortalità u aborti) ġiet innutata b'225 mg/kg/jum (madwar darbtejn l-AUC bl-RHD); fil-frieh ġew osservati, inċidenza miżjuda ta' malformazzjonijiet u varjazzjonijiet fil-vertebri u fil-kustilji.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, letermovir ingħata mill-ħalq lil grieden tqal. Ma kien hemm l-ebda tossicità tal-iżvilupp osservata sal-ogħla esponiment ittestjat (darbtejn l-AUC bl-RHD).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone (E1201)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)
Ossidu tal-ħadid aħmar (għal pilloli 480 mg biss) (E172)
Xama' tal-karnawba (E903)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett ta' 28x1 pillola tal-Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium f'folji pperforati b'doża singola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Jannar 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Awwissu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
PREVYMIS 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

PREVYMIS 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 240 mg (12 mL għal kull kunjett) ta' letermovir.
Kull mL fih 20 mg ta' letermovir.

PREVYMIS 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 480 mg (24 mL għal kull kunjett) ta' letermovir.
Kull mL fih 20 mg ta' letermovir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 23 mg (1 mmol) sodju għal kull kunjett ta' 240 mg.
Dan il-prodott mediċinali fih 46 mg (2 mmol) sodju għal kull kunjett ta' 480 mg.

Kull doża ta' 240 mg (kunjett ta' 12 mL) ta' dan il-prodott mediċinali fiha 1,800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).

Kull doża ta' 480 mg (kunjett ta' 24 mL) ta' dan il-prodott mediċinali fiha 3,600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).

Għal informazzjoni addizzjonali, ara sezzjoni 4.2.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)
Likwidu ċar, bla kulur
pH bejn 7 u 8

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjoni terapewtiċi

PREVYMIS huwa indikat għall-profilassi tar-riattivazzjoni u tal-marda ta' cytomegalovirus (CMV, cytomegalovirus) f'riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, hematopoietic stem cell transplant) alloġeniċi.

Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti antivirali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

PREVYMIS għandu jinbada minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' pazjenti li kellhom trapjant ta' ċelluli staminali emopojetiku alloġeniku.

Požoloġija

PREVYMIS jiġi wkoll għal għoti orali (240 mg u 480 mg pilloli miksijin b'rita).

Il-pilloli miksijin b'rita u l-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni PREVYMIS jistgħu jintużaw minflok xulxin fid-diskrezzjoni tat-tabib, u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Id-doża rakkomandata ta' PREVYMIS huwa pillola 480 mg darba kuljum.

PREVYMIS għandu jinbada wara HSCT. PREVYMIS jista' jinbada fil-jum tat-trapjant u mhux aktar tard minn 28 jum wara t-trapjant. PREVYMIS jista' jinbada qabel jew wara t-tilqim. Komplil-profilassi bi PREVYMIS għandha titkompla matul 100 jum wara t-trapjant.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' letermovir għal aktar minn 100 jum ma ġewx studjati fi provi kliniċi. Profilassi mdewma ta' letermovir għal aktar minn 100 jum wara t-trapjant tista' tkun ta' benefiċċju f'xi pazjenti li jinsabu f'riskju għoli għal riattivazzjoni tas-CMV tard (ara Sezzjoni 5.1). L-użu ta' profilassi ta' letermovir għal aktar minn 100 jum jeħtieġ valutazzjoni bl-attenzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju.

Aġġustament tad-doża

Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża ta' PREVYMIS għandu jitnaqqas għal 240 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

- Jekk jinbada cyclosporine wara l-bidu ta' PREVYMIS, id-doża li jmiss ta' PREVYMIS għandha titnaqqas għal 240 mg darba kuljum.
- Jekk jitwaqqaf cyclosporine wara l-bidu ta' PREVYMIS, id-doża li jmiss ta' PREVYMIS għandha tiżdied għal 480 mg darba kuljum.
- Jekk id-dożaġġ ta' cyclosporine jiġi interrott temporanjament minhabba livelli għoljin ta' cyclosporine, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jkun imiss għandha tingħata lill-pazjent kemm jista' jkun malajr. Jekk ikun sar il-ħin għad-doża li jkun imiss, aqbeż id-doża maqbuża u mur lura għall-iskeda regolari. Tiħux d-doża li jmiss doppja jew taġti aktar mid-doża preskritta.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS abbażi tal-età (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Inbedoliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS abbażi ta' indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) sa moderat (Child-Pugh Klassi B). PREVYMIS mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi kkombinat

PREVYMIS mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat ikkombinat ma' indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' PREVYMIS għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat, jew sever. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni għal pazjenti b'ESRD bi jew mingħajr dijaliżi. L-effikaċja u s-sigurtà ma ntwerewx għal pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD)

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih hydroxypropylbetadex. L-esponiment kliniku antiċipat għal hydroxypropylbetadex b'letermovir mogħti ġol-vini huwa mistenni li jkun madwar 3600 mg/jum għal doża ta' letermovir ta' 480 mg. Ma kien hemm l-ebda każ ta' korriment tal-kliwi kkawżat minn hydroxypropylbetadex fi studji fil-bnedmin ta' letermovir mogħti ġol-vini bid-durati tal-kura sa 47 jum. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina inqas minn 50 mL/min) li jirċievu PREVYMIS, jista' jkun hemm l-akkumulazzjoni ta' hydroxypropylbetadex (ara sezzjoni 5.3). Il-livelli tal-kreatinina fis-seru għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' PREVYMIS fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'ssa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini biss.

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jeħtieġ id-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6) qabel l-ġhoti.

PREVYMIS soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' polyethersulfone (PES) sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron. Tagħtix is-soluzzjoni dilwita minn filtru ieħor għajr filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron.

PREVYMIS għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini (ġol-vini, intravenous) biss. PREVYMIS m'għandux jingħata bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Wara d-dilwizzjoni, PREVYMIS għandu jingħata b'infużjoni ġol-vini permezz ta' katerer ġol-vini periferali jew ċentrali waqt li tuża ħin totali ta' madwar 60 minuta. Għandu jingħata l-kontenut kollu tal-borża ġol-vini.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti konkomitanti ma' pimozide (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-ġhoti konkomitanti ma' alkaloidi tal-ergotina (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-ġhoti konkomitanti ma' St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

Meta letermovir jiġi kkombinat ma' cyclosporine:

L-użu konkomitanti ta' dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin jew pitavastatin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ ta' DNA ta' CMV

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' letermovir ġew determinati f'pazjenti b'riżultat tat-test ta' DNA ta' CMV negattiv qabel il-bidu ta' profilassa. DNA ta' CMV ġie mmonitorjat fuq bażi ta' kull ġimgħa sa

Ġimgħa 14 wara t-trapjant, u sussegwentement kull ġimgħa 24. F'każijiet ta' DNAemia jew marda b'CMV klinikament sinifikanti, il-profilassi ta' letermovir twaqqfet u nbdiel terapija preventiva (PET, pre-emptive therapy) standard ta' kura jew il-kura. F'pazjenti li fihom inbdiel il-profilassi ta' letermovir u t-test ta' DNA ta' CMV fil-linja bażi nstab sussegwentement li kien pożittiv, il-profilassi setgħet titkompla jekk il-kriterji tal-PET ma kinux ġew issodisfati (ara sezzjon 5.1).

Riskju ta' reazzjonijiet avversi jew effett terapewtiku mnaqqas minhabba interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali

L-użu konkomitanti ta' PREVYMIS u ċerti prodotti mediċinali jista' jirriżulta f'interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali magħrufa jew potenzjalment sinifikanti, li xi ftit minnhom jistgħu jwasslu għal:

- reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti possibbli minn esponiment akbar ta' prodotti mediċinali konkomitanti jew ta' letermovir.
- nuqqas kbir ta' konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali konkomitanti fil-plażma li jista' jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas tal-prodott mediċinali konkomitanti.

Ara Tabella 1 għal passi kif tipprevjeni jew timmaniġġja dawn l-interazzjonijiet bejn il-prodotti mediċinali magħrufa jew potenzjalment sinifikanti, inkluż rakkomandazzjonijiet tad-dożagġ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Interazzjonijiet mediċinali

PREVYMIS għandu jintuża b'kawtela ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A b'meded terapewtiċi doġoq (eż., alfentanil, fentanyl, u quinidine) peress li l-għoti flimkien jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP3A. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib u/jew aġġustament fid-doża ta' sottostrati ta' CYP3A li jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5).

Ġeneralment huwa rakkomandat monitoraġġ miżjud ta' cyclosporine, tacrolimus, sirolimus l-ewwel ġimgħa wara l-bidu u t-tmien ta' letermovir (ara sezzjoni 4.5) kif ukoll li jinbidel imnejn jingħata letermovir.

Letermovir huwa induttur moderat ta' enzimi u trasportaturi. L-induzzjoni tista' tikkawża konċentrazzjonijiet imnaqqa fil-plażma ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati u trasportati (ara sezzjoni 4.5).

Għalhekk huwa rakkomandat monitoraġġ tal-mediċina terapewtika (TDM, therapeutic drug monitoring) għal voriconazole.

L-użu konkomitanti ta' dabigatran għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' effikaċja mnaqqa ta' dabigatran.

Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OATP1B1/3 bħal hafna mill-istatini (ara sezzjoni 4.5 u Tabella 1).

Għoti permezz ta' ffiltru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 jew 0.22 mikron
PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jista' jkun fih ftit partikuli żgħar relatati mal-prodott translucidi jew bojod. L-għoti ta' PREVYMIS soluzzjoni dilwita dejjem jehtieg l-użu ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, irrISPETTIVAMENT minn jekk dawn il-partikuli relatati mal-prodott ikunux viżibbli fil-kunjett jew fis-soluzzjoni dilwita (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Eċċipjenti

Sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 23 mg (jew 1 mmol) sodju għal kull kunjett ta' 240 mg, ekwivalenti għal 1.15 % tal-konsum massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodju għal adult rakkomandat mid-WHO. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti b'dieta ta' sodju kkontrollat.

Dan il-prodott mediċinali fih 46 mg (jew 2 mmol) sodju għal kull kunjett ta' 480 mg, ekwivalenti għal 2.30 % tal-konsum massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodju għal adult rakkomandat mid-WHO. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti b'dieta ta' sodju kkontrollat.

Cyclodextrin

Dan il-prodott mediċinali fih 1800 mg ta' hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) għal kull kunjett ta' 12 mL (doża ta' 240 mg).

Dan il-prodott mediċinali fih 3600 mg ta' hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) għal kull kunjett ta' 24 mL (doża ta' 480 mg).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni ġenerali dwar id-differenzi fl-esponiment bejn reġimens ta' kura differenti ta' letermovir

L-esponiment stmat ta' letermovir fil-plażma huma differenti skont ir-reġimen ta' doża li jintuża (ara tabella f'sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-konsegwenzi kliniċi tal-interazzjonijiet mediċinali għal letermovir se jiddependu fuq liema reġimen ta' letermovir jintuża u jekk letermovir jiġix ikkombinat ma' cyclosporine jew le. Il-kombinazzjoni ta' cyclosporine u letermovir tista' twassal għal effetti li jidhru aktar jew addizzjonali fuq il-prodotti mediċinali konkomitanti meta mqabbel ma' letermovir waħdu (ara Tabella 1).

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq letermovir

Il-passaġġi ta' eliminazzjoni maġġuri ta' letermovir *in vivo* huma l-eskrezzjoni biljari u l-glukuronidazzjoni. L-importanza relattiva ta' dawn il-passaġġi mhijiex magħrufa. Iż-żewġ passaġġi ta' eliminazzjoni jinvolvu t-teħid attiv fl-epatoċita mit-trasportaturi tat-teħid tal-fwied OATP1B1/ 3. Wara t-teħid, il-glukuronidazzjoni ta' letermovir tiġi medjata minn UGT1A1 u 3. Letermovir jidher ukoll li huwa suġġett għal efluss medjat minn P-gp u BCRP fil-fwied u fil-musrana (ara sezzjoni 5.2).

Indutturi ta' enzimi jew trasportaturi li jimmetabolizzaw il-mediċina

L-għoti flimkien ta' PREVYMIS (bi jew mingħajr cyclosporine) ma' indutturi b'saħħithom u moderati ta' trasportaturi (eż. P-gp) u/jew ta' enzimi (eż. UGTs) mhuwiex rakkomandat, għaliex jista' jwassal għal esponiment sottoterapewtiku għal letermovir (ara Tabella 1).

-Eżempji ta' indutturi b'saħħithom jinkludu rifampicin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifabutin u phenobarbital.

- Eżempji ta' indutturi moderati jinkludu thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz u etravirine.

L-għoti konkomitanti ma' rifampicin wassal għal zieda inizjali fil-koncentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma (minhabba inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp) li mhijiex klinikament rilevanti, segwita minn tnaqqis klinikament rilevanti fil-koncentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma (minhabba l-induzzjoni ta' P-gp/UGT) bl-għoti konkomitanti kontinwu ta' rifampicin (ara Tabella 1).

Effetti addizzjonali ta' prodotti oħra fuq letermovir rilevanti meta jiġi kkombinat ma' cyclosporine

Inibituri ta' OATP1B1 jew 3

L-għoti flimkien ta' letermovir ma' prodotti mediċinali oħra li huma inibituri ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3 jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir. Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' PREVYMIS (inibitur qawwi ta' OATP1B1/3), id-doża rakkomandata ta' PREVYMIS hija ta' 240 mg darba kuljum (ara Tabella 1 u sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Hija rakkomandata l-kawtela jekk inibituri oħra ta' OATP1B1/3 jiżiedu ma' letermovir ikkombinat ma' cyclosporine. -Eżempji ta' inibituri ta' OATP1B1 jinkludu gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, u diversi inibituri ta' protease (atazanavir, simeprevir).

Inibituri ta' P-gp/BCRP

Riżultati *in vitro* jindikaw li letermovir huwa sottostrat ta' P-gp/BCRP. It-tibdil fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir minħabba l-inibizzjoni ta' P-gp/BCRP permezz ta' itraconazole ma kienx klinikament relevanti.

Effett ta' letermovir fuq prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali eliminati prinċipalment mill-metaboliżmu jew influwenzati minn trasport attiv. Letermovir huwa induttur ġenerali *in vivo* ta' enzimi u trasportaturi. Sakemm ma tiġix inibita wkoll xi enzima jew xi trasportatur partikolari (ara taħt), tista' tkun mistennija l-induzzjoni. Għalhekk, letermovir jista' potenzjalment jwassal għal esponiment tal-plażma mnaqqas u possibbilment effikaċja mnaqqsa ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jiġu eliminati prinċipalment mill-metaboliżmu jew minn trasport attiv.

Id-daqs tal-effett tal-induzzjoni huwa dipendenti fuq mnejn jingħata letermovir u fuq jekk cyclosporine jintużax b'mod konkomitanti. L-effett tal-induzzjoni shiħ jista' jiġi mistenni wara 10-14-il jum ta' kura b'letermovir. Iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq stat kostanti ta' prodott mediċinali affettwat speċifiku se jinfluwenza wkoll iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq effett shiħ fuq il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

In vitro, letermovir huwa inibitur ta' CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, u OAT3 f'konċentrazzjonijiet relevanti *in vivo*. Huma disponibbli studji *in vivo* li jinvestigaw l-effett nett fuq CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 b'mod addizzjonali fuq CYP2C19. L-effett nett *in vivo* fuq l-enzimi u t-trasportaturi l-oħra mniżżlin mhux magħruf. Informazzjoni ddettaljata hija ppreżentata hawn taħt.

Mhux magħruf jekk letermovir jistax jaffettwa l-esponiment ta' piperacillin/tazobactam, amphotericin B u micafungin. L-interazzjoni potenzjali bejn letermovir u dawn iil-prodotti mediċinali ma ġietx investigata. Hemm riskju teoretiku ta' esponiment imnaqqas minħabba l-induzzjoni iżda mhux id-daqs tal-effett u għalhekk ir-relevanza klinika bħalissa mhijiex magħrufa.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A

Letermovir huwa inibitur moderat ta' CYP3A *in vitro*. L-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' midazolam (sottostrat ta' CYP3A) jirriżulta f'żidiet ta' 2-3 darbiet fil-konċentrazzjonijiet miżjuda fil-plażma ta' midazolam. L-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A jista' jirriżulta f'żidiet klinikament relevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP3A mogħtija flimkien (ara u sezzjonijiet 4.3, 4.4, u 5.2).

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu ċerti immunosuppressanti (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), inibituri ta' reductase HMG-CoA, u amiodarone (ara Tabella 1). Pimozide u alkaloidi tal-huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Id-daqs tal-effett inibitorju ta' CYP3A huwa dipendenti fuq mnejn jingħata letermovir u fuq jekk cyclosporine jintużax b'mod konkomitanti.

Minhabba l-inibizzjoni dipendenti fuq iż-żmien u l-induzzjoni simultanja, l-effett inibitorju nett tal-enzima jista' ma jintlaħaqx sa wara 10-14-il jum. Iż-żmien meħtieġ sabiex jintlaħaq stat fiss ta' prodott mediċinali affettwat speċifiku se jinfluwenza wkoll iż-żmien meħtieġ biex jintlaħaq l-effett sħiħ fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Meta tispicċa l-kura, l-effett inibitorju jieħu 10-14-il jum biex jitlaq. Jekk jiġi applikat il-monitoraġġ, dan huwa rakkomandat l-ewwel ġimagħtejn wara il-bidu u t-tmiem ta' letermovir (ara sezzjoni 4.4) kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir.

Prodotti mediċinali ttrasportati minn OATP1B1/3

Letermovir huwa inibitur ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3. L-ġhoti ta' PREVYMIS ma' sottostrati ta' trasportaturi ta' OATP1B1/3 jista' jirriżulta f'żieda klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' OATP1B1/3 mogħtija flimkien.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu inibituri ta' reductase HMG-CoA, fexofenadine, repaglinide u glyburide (ara Tabella 1). Meta jitqabbel ir-regimen ta' letermovir mogħti mingħajr cyclosporine, l-effett jidher aktar wara letermovir ġol-vini milli orali.

Id-daqs tal-inibizzjoni ta' OATP1B1/3 fuq prodott mediċinali mogħtija flimkien aktarx huwa akbar meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine (inibitur qawwi ta' OATP1B1/3). Dan jeħtieġ li jiġi kkunsidrat meta r-regimen ta' letermovir jinbidel waqt il-kura b'sottostrat ta' OATP1B1/3.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9/19 u/jew CYP2C19

L-ġhoti flimkien ta' PREVYMIS ma' voriconazole (sottostrat ta' CYP2C19) jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' voriconazole mnaqqsa b'mod sinifikanti, li jindika li letermovir huwa induttur ta' CYP2C19. Aktarx li jiġi indott ukoll CYP2C19. Letermovir għandu l-potenzjal li jnaqqas l-esponiment ta' sottostrati ta' CYP2C9 u/jew CYP2C9 u potenzjalment jirriżulta f'livelli sottoterapewtiċi.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu warfarin, voriconazole, diazepam, lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, tilidine, tolbutamide (ara Tabella 1). L-effett huwa mistenni li jkun iżgħar għal letermovir orali mingħajr cyclosporine, milli letermovir ġol-vini bi jew mingħajr cyclosporine, jew letermovir orali b'cyclosporine. Dan jeħtieġ li jiġi kkunsidrat meta r-regimen ta' letermovir jinbidel waqt il-kura b'sottostrat ta' CYP2C9 jew CYP2C19. Ara wkoll informazzjoni ġenerali dwar l-induzzjoni hawn fuq rigward korsijiet tal-ħin tal-interazzjoni.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C8

Letermovir jinibixxi CYP2C8 *in vitro* iżda jista' jinduċi wkoll CYP2C8 abbażi tal-potenzjal tal-induzzjoni tiegħu. L-effett nett *in vivo* mhuwiex magħruf.

-Eżempju ta' prodott mediċinali li jiġi eliminat prinċipalment minn CYP2C8 huwa, repaglinide (ara Tabella 1). L-użu konkomitanti ta' repaglinide u letermovir mhuwiex rakkomandat. L-użu konkomitanti ta' repaglinide u letermovir ma' jew mingħajr cyclosporine mhuwiex rakkomandat.

Prodotti mediċinali ttrasportati minn P-gp fil-musrana

Letermovir huwa induttur ta' P-gp intestinali. L-ġhoti ta' PREVYMIS jista' jirriżulta fi tnaqqis klinikament rilevanti tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jiġu ttrasportati b'mod sinifikanti minn P-gp fil-musrana bħal dabigatran u sofosbuvir.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2B6, UGT1A1, jew ittrasportati minn BCRP, jew OATP2B1

Letermovir huwa induttur ġenerali *in vivo* iżda ġie osservat ukoll li jinibixxi CYP2B6, UGT1A1, BCRP, u OATP2B1 *in vitro*. L-effett nett *in vivo* mhuwiex magħruf. Għalhekk, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi jistgħu jiżdiedu jew jitnaqqsu meta jingħata flimkien ma' letermovir. Jista' jiġi rakkomandat monitoraġġ addizzjonali; irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal prodott mediċinali bħal dawn.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2B6 jinkludu bupropion.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn UGT1A1 huma raltegravir u dolutegravir.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP jinkludu rosuvastatin u sulfasalazine.

-Eżempju ta' prodott mediċinali ttrasportat minn OATP2B1 huwa celiprolol.

Prodotti mediċinali ttrasportati mit-trasportatur tal-kliwi OAT3

Dejta *in vitro* tindika li letermovir huwa inibitur ta' OAT3; għalhekk, letermovir jista' jkun inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OAT3 jistgħu jiżdedu.

-Eżempji ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OAT3 jinkludu ciprofloxacina, tenofovir, imipenem, u cilastin.

Informazzjoni ġenerali

Jekk isiru aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali konkomitanti minhabba l-kura bi PREVYMIS, id-doži għandhom jiġu aġġustati mill-ġdid wara li ttlesta l-kura bi PREVYMIS. Jista' jkun meħtieġ ukoll aġġustament fid-doża meta jinbidel imnejn jingħata jew l-immunosuppressant.

Tabella 1 tipprovdi elenkar ta' interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali stabbiliti jew oħrajn potenzjalment klinikament sinifikanti. L-interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi PREVYMIS jew huma interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali mbassra li jistgħu jsiru bi PREVYMIS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.1 u 5.2).

Tabella 1: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra. Innota li t-tabella ma tinkludix kollox iżda tipprovdi eżempji ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti. Ara wkoll it-test ġenerali dwar DDIs hawn fuq.

Sakemm ma jiġix speċifikat mod ieħor, l-istudji tal-interazzjoni saru b'letermovir orali minghajr cyclosporine. Jekk joghġbok innota li l-interazzjoni potenzjali u l-konsegwenzi kliniċi jistgħu jkunu differenti skont jekk letermovir u cyclosporine jingħatax mill-halq jew ġol-vini, u jew jintużax b'mod konkomitanti. Meta tibdel ir-rota ta' mnejn jingħata, jew jekk tkun se tibdel immunosuppressant, ir-rakkomandazzjoni dwar il-ko-amministrazzjoni għandha tiġi riveduta.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni* Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ġhoti flimkien ma' PREVYMIS
Antibijotiċi		
nafcillin	L-interazzjoni ma ġietx studjata: ↓ letermovir (induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Nafcillin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ġhoti konkomitanti ta' PREVYMIS u nafcillin mhuwiex rakkomandat.
Antifungali		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
fluconazole (400 mg doża waħda)/letermovir (480 mg doża waħda)	↔ fluconazole AUC 1.03 (0.99, 1.08) C _{max} 0.95 (0.92, 0.99) ↔ letermovir AUC 1.11 (1.01, 1.23) C _{max} 1.06 (0.93, 1.21) L-interazzjoni fi stat fiss ma gietx studjata. Mistennija; ↔ fluconazole ↔ letermovir	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
itraconazole (200 mg darba kuljum PO)/letermovir (480 mg darba kuljum PO)	↔ itraconazole AUC 0.76 (0.71, 0.81) C _{max} 0.84 (0.76, 0.92) ↔ letermovir AUC 1.33 (1.17, 1.51) C _{max} 1.21 (1.05, 1.39)	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
posaconazole [‡] (doża waħda ta' 300 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ posaconazole AUC 0.98 (0.82, 1.17) C _{max} 1.11 (0.95, 1.29)	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
voriconazole [‡] (doża waħda ta' 200 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↓ voriconazole AUC 0.56 (0.51, 0.62) C _{max} 0.61 (0.53, 0.71) (induzzjoni ta' CYP2C9/19)	Jekk ikun meħtieg għoti konkomitanti, huwa rakkomandat TDM għal voriconazole l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata ta' letermovir jew l-immunosuppressant [#] .
Antimikobatteriċi		
rifabutin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Rifabutin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u rifabutin mhuwiex rakkomandat.
rifampicin (doża unika ta' 600 mg mill-ħalq)/ letermovir (doża unika ta' 480 mg mill-ħalq)	↔ letermovir AUC 2.03 (1.84, 2.26) C _{max} 1.59 (1.46, 1.74) C ₂₄ 2.01 (1.59, 2.54) (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp)	Doži multipli ta' rifampicin inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u rifampicin mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
(doża unika ta' 600 mg ġol-vini)/ letermovir (doża unika ta' 480 mg mill-ħalq)	↔ letermovir AUC 1.58 (1.38, 1.81) C _{max} 1.37 (1.16, 1.61) C ₂₄ 0.78 (0.65, 0.93) (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp)	
(600 mg darba kuljum mill-ħalq)/ letermovir (480 mg darba kuljum mill-ħalq)	↓ letermovir AUC 0.81 (0.67, 0.98) C _{max} 1.01 (0.79, 1.28) C ₂₄ 0.14 (0.11, 0.19) (Is-somma tal-inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew ta' P-gp u l-induzzjoni ta' P-gp/UGT)	
(600 mg darba kuljum mill-ħalq (24 siegħa wara rifampicin) [§] / letermovir (480 mg darba kuljum mill-ħalq)	↓ letermovir AUC 0.15 (0.13, 0.17) C _{max} 0.27 (0.22, 0.31) C ₂₄ 0.09 (0.06, 0.12) (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	
Antipsikotiċi		
thioridazine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Thioridazine jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u thioridazine mhuwiex rakkomandat.
Antagonisti tal-endotelina		
bosentan	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Bosentan jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u bosentan mhuwiex rakkomandat.
Antivirali		
acyclovir [‡] (doża waħda ta' 400 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ acyclovir AUC 1.02 (0.87, 1.2) C _{max} 0.82 (0.71, 0.93)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
valacyclovir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ valacyclovir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża required.
Prodotti erbali		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	St. John's wort jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u St. John's wort huwa kontraindikata.
Prodotti mediċinali tal-HIV		
efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT) ↑ jew ↓ efavirenz (inibizzjoni jew induzzjoni ta-CYP2B6)	Efavirenz jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS u efavirenz mhuwiex rakkomandat.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Dawn l-antivirali jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-ghoti konkomitanti ta' PREVYMIS ma' dawn l-antivirali mhuwiex rakkomandat.
Inibituri ta' reductase HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (doża waħda ta' 20 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↑ atorvastatin AUC 3.29 (2.84, 3.82) C _{max} 2.17 (1.76, 2.67) (inibizzjoni ta' CYP3A, OATP1B1/3)	Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Id-doża ta' atorvastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg kuljum meta jingħata flimkien ma' PREVYMIS [#] . Għalkemm ma gietx studjata, meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-daqs taż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma huwa mistenni li jkun akbar minn dak ta' PREVYMIS waħdu. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, atorvastatin huwa kontraindikata.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ inibituri ta' reductase HMG-CoA (inibizzjoni ta' CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir jista' sostanzjalment iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn l-istatini. L-użu konkomitanti mhuwiex bi PREVYMIS waħdu. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, l-użu ta' dawn l-istatini huwa kontraindikata.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' PREVYMIS
'fluvastatin, pravastatin	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ inibituri ta' reductase HMG-CoA (inibizzjoni ta' OATP1B1/3 u/jew BCRP)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' statin. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' dawn l-istatini, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' statin [#] . Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, pravastatin mhux mhuwiex rakkomandat waqt li għal fluvastatin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża [#] . Avvenimenti avversi assoċjati ma' statin bħal mijopatija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib..
Immunosuppressanti		
cyclosporine (doża waħda ta' 50 mg)/letermovir (240 mg kuljum)	↑ cyclosporine AUC 1.66 (1.51, 1.82) C _{max} 1.08 (0.97, 1.19) (inibizzjoni ta' CYP3A) ↑ letermovir (inibizzjoni ta' OATP1B1/3)	Jekk PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża ta' PREVYMIS għandu jitnaqqas għal 240 mg darba kujum (ara sezzjonijiet 4.2, u 5.1). Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demm kollu ta' cyclosporine matul il-kura, meta jinbidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' cyclosporine għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] .
cyclosporine (doża waħda ta' 200 mg)/letermovir (240 mg kuljum)	↑ letermovir AUC 2.11 (1.97, 2.26) C _{max} 1.48 (1.33, 1.65) (inibizzjoni ta' OATP1B1/3)	
mycophenolate mofetil (doża waħda ta' 1 g)/letermovir (480 mg kuljum)	↔ mycophenolic acid AUC 1.08 (0.97, 1.20) C _{max} 0.96 (0.82, 1.12) ↔ letermovir AUC 1.18 (1.04, 1.32) C _{max} 1.11 (0.92, 1.34)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
sirolimus [‡] (doża waħda ta' 2 mg)/letermovir (480 mg kuljum)	↑ sirolimus AUC 3.40 (3.01, 3.85) C _{max} 2.76 (2.48, 3.06) (inibizzjoni ta' CYP3A) L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demm kollu ta' sirolimus matul il-kura, meta jinbidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' sirolimus għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] . Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-bidu u meta jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' cyclosporine ma' PREVYMIS. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine, irreferi wkoll għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' sirolimus għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ għall-użu ta' sirolimus ma' cyclosporine. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , id-daqs taż-zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus jista' jkun ikbar minn b'PREVYMIS waħdu.
tacrolimus (doża waħda ta' 5 mg)/letermovir (480 mg darbtejn kuljum)	↑ tacrolimus AUC 2.42 (2.04, 2.88) C _{max} 1.57 (1.32, 1.86) (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet fid-demm kollu ta' tacrolimus matul il-kura, meta jinbidel imnejn jingħata PREVYMIS, u meta jitwaqqaf PREVYMIS u d-doża ta' tacrolimus għandha tiġi aġġustata kif xieraq [#] .
tacrolimus (doża waħda ta' 5 mg)/letermovir (80 mg darbtejn kuljum)	↔ letermovir AUC 1.02 (0.97, 1.07) C _{max} 0.92 (0.84, 1.00)	
Kontraċettivi orali		
ethinylestradiol (EE) (0.03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] doża waħda (0.15 mg)/ letermovir (480 mg kuljum)	↔ EE AUC 1.42 (1.32, 1.52) C _{max} 0.89 (0.83, 0.96) ↔ LNG AUC 1.36 (1.30, 1.43) C _{max} 0.95 (0.86, 1.04)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
Sterojdi kontraċettivi orali oħra li jaħdmu b'mod sistemiku	Riskju ta' ↓ steroidi kontraċettivi	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' steroidi kontraċettivi orali oħra u b'hekk jaffettwa l-effikaċja tagħhom. Sabiex jiġi żgurat effett kontraċettiv adegwat b'kontraċettivi orali, għandhom jintgħażlu l-prodotti li fihom EE u LNG.
Prodotti mediċinali antidiġabetiċi		
repaglinide	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ jew ↓ repaglinide (induzzjoni ta' CYP2C8, inibizzjoni ta' CYP2C8 u OATP1B)	Letermovir jista' jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' repaglinide. (L-effett nett mhuwiex magħruf) L-użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , il-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma huma mistennija li jkunu akbar minhabba l-inibizzjoni addizzjonali ta' OATP1B minn cyclosporine. L-użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat [#] .
glyburide	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ glyburide (inibizzjoni ta' OATP1B1/3, inibizzjoni ta' CYP3A, induzzjoni ta' CYP2C9)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glyburide. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożju l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , irreferi wkoll għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' glyburide għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ.
Prodotti mediċinali antiepilettiċi		
carbamazepine, phenobarbital	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Carbamazepine jew phenobarbital jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS u carbamazepine jew phenobarbital mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
phenytoin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT) ↓ phenytoin (Induzzjoni ta' CYP2C9/19)	Phenytoin jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' phenytoin. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS u phenytoin mhuwiex rakkomandat.
Antikoagulanti orali		
warfarin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ warfarin (induzzjoni ta' CYP2C9)	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' warfarin. Għandu jsir monitoraġġ frekwenti tal-konċentrazzjonijiet tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) meta warfarin jingħata flimkien ma' kura bi PREVYMIS [#] . Huwa rakkomandat monitoraġġ l-ewwel ġimagħtejn wara l-bidu jew it-tmiem ta' letermovir, kif ukoll wara li jinbidel imnejn jingħata letermovir jew l-immunosuppressant
dabigatran	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ dabigatran (induzzjoni ta' P-gp intestinali)	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran u jista' jnaqqas l-effikakċja ta' dabigatran. L-użu konkomitanti ta' dabigatran għandu jġi evitat minhabba r-riskju ta' effikaċja mnaqqsa ta' dabigatran. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , dabigatran huwa kontraindikata.

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
Sedattivi		
<p>midazolam (doża waħda ta' 1 mg ġol-vini)/letermovir (240 mg darba kuljum PO)</p> <p>midazolam (doża waħda ta' 2 mg)/letermovir (240 mg darba kuljum PO)</p>	<p>↑ midazolam ġol-vini: AUC 1.47 (1.37, 1.58) C_{max} 1.05 (0.94, 1.17)</p> <p>PO: AUC 2.25 (2.04, 2.48) C_{max} 1.72 (1.55, 1.92)</p> <p>(inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib għal dipressjoni respiratorja u/jew għandha ssir sedazzjoni fit-tul waqt l-għoti flimkien ta' PREVYMIS ma' midazolam. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam[#]. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' midazolam fil-plażma tista' tkun akbar meta jingħata midazolam orali ma' letermovir bid-doża klinika milli bid-doża studjata.</p>

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni [†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C _{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
Agonisti opjojde		
Eżempji: alfentanil, fentanyl	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ opjojdi metabolizzati ta' CYP3A (inibizzjoni ta' CYP3A)	Matul l-għoti flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi relatati ma' dawn il-prodotti mediċinali. Jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża ta' opjojdi metabolizzati ta' CYP3A [#] (ara sezzjoni 4.4). Il-monitoraġġ huwa rakkomandat ukoll jekk jinbidel imnejn jingħata. Meta PREVYMIS jingħata flimkien ma' cyclosporine , id-daqs taż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' opjojdi metabolizzati ta' CYP3A fil-plażma jista' jkun akbar. Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib għal dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul waqt l-għoti flimkien ta' PREVYMIS f'kombinazzjoni ma' cyclosporine u alfentanil jew fentanyl. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni rispettiva (ara sezzjoni 4.4).
Prodotti mediċinali antiaritmiċi		
amiodarone	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ amiodarone (primarjament inibizzjoni ta' CYP3A u inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP2C8)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' amiodarone. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi relatati ma' amiodarone waqt l-għoti flimkien. Għandu jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone regolarment meta amiodarone jingħata flimkien ma' PREVYMIS [#] .
quinidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ quinidine (inibizzjoni ta' CYP3A)	Letermovir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' quinidine. Għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib matul l-għoti ta' PREVYMIS ma' quinidine. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni rispettiva [#] .
Prodotti mediċinali kardjovaskulari		

Prodott mediċinali konkomitanti	Effett fuq il-konċentrazzjoni[†] Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %) għal AUC, C_{max} (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' PREVYMIS
digoxin [‡] (doża waħda ta' 0.5 mg)/letermovir (240 mg darbtejn kuljum)	↔ digoxin AUC 0.88 (0.80, 0.96) C _{max} 0.75 (0.63, 0.89) (induzzjoni ta' P-gp)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-pompa tal-proton		
omeprazole	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ omeprazole (induzzjoni ta' CYP2C19) L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP2C19. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.
pantoprazole	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↓ pantoprazole (aktarx minhabba l-induzzjoni ta' CYP2C19) L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↔ letermovir	Letermovir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP2C19. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.
Aġenti li jipromwovu n-nuqqas ta' rqađ		
modafinil	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↓ letermovir (Induzzjoni ta' P-gp/UGT)	Modafinil jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' letermovir fil-plażma. L-għoti konkomitanti ta' PREVYMIS u modafinil mhuwiex rakkomandat.
<p>*Din it-tabella ma tinkludix kollox. [†] ↓ =tnaqqis, ↑=zieda ↔ =ebda bidla klinikament rilevanti [‡] Studju dwar interazzjoni ta' mod wieħed li jivvaluta l-effett ta' letermovir fuq il-prodott mediċinali konkomitanti. [§] Din id-data hija l-effett ta' rifampicin fuq letermovir 24 siegħa wara d-doża finali ta' rifampicin. #Irreferi għall-informazzjoni ta' preskrizzjoni rispettiva.</p>		

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' letermovir f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

L-użu ta' PREVYMIS mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk letermovir jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' letermovir fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b' PREVYMIS, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tan-nisa fil-firien. Ġie osservat effett tossiku irriversibbli fuq it-testikoli u indeboliment tal-fertilità f'firien irġiel, iżda mhux fi grieden irġiel jew f'xadini rġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

PREVYMIS jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati għeja u vertigo f'xi pazjenti matul il-kura bi PREVYMIS, li jista' jinfluwenza l-abbiltà tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' PREVYMIS giet ibbażata fuqprova klinika ta' Fażi 3 (P001) f'riċevituri ta' HSCT li rċiew PREVYMIS jew il-plaċebo matul Ġimgħa 14 wara t-trapjant u li ġew segwiti għas-sigurtà matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li sehħu f'tal-inqas 1 % tal-individwi fil-grupp ta' PREVYMIS u bi frekwenza akbar mill-plaċebo kienu: dardir (7.2 %), dijarea (2.4 %), u remettar (1.9 %).

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti li wasslu għat-twaqqif ta' PREVYMIS kienu dardir (1.6 %), remettar (0.8 %) u uġiġħ addominali (0.5 %).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'pazjenti li kienu qed jiehdu PREVYMIS fi provi kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi qed jitniżżlu hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi identifikati bi PREVYMIS

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Mhux komuni	nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Mhux komuni	disġewżja, uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
Mhux komuni	Vertigo
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni	dardir, dijarea, remettar
Mhux komuni	uġiġħ addominali
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Mhux komuni	żieda ta' alanine aminotransferase, żieda ta' aspartate aminotransferase
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni	spazmi fil-muskoli
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
Mhux komuni	żieda fil-kreatinina tad-demem
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Mhux komuni	għeja, edema periferali

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva fil-bniedem bi PREVYMIS. Matul il-provi kliniċi ta' Fażi 1, 86 individwu b'saħħithom irċievew doži li jvarjaw minn 720 mg/jum sa 1440 mg/jum ta' PREVYMIS sa 14-il jum. Il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien simili għal dak tad-doża klinika ta' 480 mg/jum. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva bi PREVYMIS. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi u li tinbeda kura sintomatika xierqa.

Mhuwiex magħruf jekk id-djalizi hiġiex se tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' PREVYMIS miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AX18

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Letermovir jinibixxi l-kumpless ta' terminases tad-DNA ta' CMV li huwa meħtieġ għall-qsim u l-ippakkjar ta' DNA dixxendent virali. Letermovir jaffettwa l-formazzjoni ta' ġenomi ta' tul tal-unità xieraq u jinterferixxi mal-maturazzjoni tal-virjon.

Attività antivirali

Il-valur medjan tal-EC₅₀ ta' letermovir kontra ġabra ta' izolati kliniċi ta' CMV f' mudell ta' infezzjoni ta' kultura taċ-ċelluli kienet ta'

2.1 nM (medda = 0.7 nM sa 6.1 nM, n=74).

Reżistenza virali

Fil-kultura taċ-ċelluli

Il-ġeni ta' CMV UL51, UL56, u UL89 jikkodifikaw sottounitajiet ta' terminases tad-DNA ta' CMV. Il-mutanti ta' CMV b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal letermovir ġew ikkonfermati fil-kultura taċ-ċelluli. Il-valuri EC₅₀ għal mutanti ta' CMV rikombinanti li jesprimu s-sostituzzjonijiet pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), u pUL89 (N320H, D344E) kienu 1.6 sa <10 darbiet oġġla minn dak għal virus ta' referenza tat-tip selvaġġ; dawn is-sostituzzjonijiet aktarx mhumiex klinikament rilevanti. Il-valuri EC₅₀ għal mutanti ta' CMV rikombinanti li jesprimu s-sostituzzjonijiet ta' pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S u R369T kienu 10 sa 9,300 darba oġġla minn daww għall-virus ta' referenza tat-tip selvaġġ; xi whud minn dawn is-sostituzzjonijiet ġew osservati f'pazjenti li esperjenzaw insuffiċjenza ta' profilassi fil-provi kliniċi (ara hawn taħt).

Fil-provi kliniċi

Fi prova ta' Fażi 2b li tevalwa dozi ta' letermovir ta' 60, 120, jew 240 mg/jum jew tal-placebo sa 84 jum f'131 riċevitur tal-HSCT, saret analiżi ta' sekwenza tad-DNA ta' reġjun magħżul ta' UL56 (amminoacidi 231 sa 369) fuq kampjuni miksubin minn 12-il individwu kkurati b'letermovir li esperjenzaw insuffiċjenza tal-profilassi u li għalihom kien hemm kampjuni disponibbli għall-analiżi. Individwu wieħed (li rċieva 60 mg/jum) kellu varjant ġenotipiku (GV, genotypic variant) reżistenti għal letermovir (V236M).

Fi prova ta' Fażi 3 (P001), saret analiżi ta' sekwenza tad-DNA ta' reġjuni ta' kkwodjar sħaħ ta' UL56 u UL89 fuq kampjuni miksubin minn 40 individwu kkurati b'letermovir, fil-popolazzjoni FAS li esperjenzaw insuffiċjenza tal-profilassi u li għalihom kien hemm kampjuni disponibbli għall-analiżi. Żewġ individwi kellhom GVs reżistenti għal letermovir identifikati, it-tnejn li huma b'sostituzzjonijiet li jimmarkaw għal pUL56. Individwu wieħed kellu s-sostituzzjoni V236M u l-individwu l-ieħor kellu s-sostituzzjoni E237G. Individwu addizzjonali ieħor, li kellu DNA ta' CMV identifikabbli fil-linja bażi (u għalhekk ma kienx fil-popolazzjoni FAS), kellu sostituzzjonijiet ta' pUL56, C325W u R369T, identifikati wara t-twaqqif ta' letermovir.

Reżistenza inkroċjata

Mhijiex probabbli reżistenza inkroċjata bi prodott mediċinali b'mekkaniżmu ta' azzjoni differenti. Letermovir huwa attiv b'mod sħiħ kontra popolazzjonijiet virali b'reżistenza li tikkonferixxi mas-sostituzzjonijiet għal inibituri tal-polimerazi tad-DNA ta' CMV (ganciclovir, cidofovir, u foscarnet). Panell ta' razez ta' CMV rikombinanti b'sostituzzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal letermovir kien suxxettibbli b'mod sħiħ għal cidofovir, foscarnet u ganciclovir bl-eċċezzjoni ta' razza

rikombinanti bis-sostituzzjoni pUL56 E237G li tikkonferixxi tnaqqis ta' 2.1 darbjet fis-suxxettibbiltà ta' ganciclovir relattiv għat-tip selvaġġ.

Elettrofizjologija kardijaka

L-effett ta' letermovir fuq doži sa 960 mg mogħtija ġol-vini fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi prova QT dettaljata randomizzata, ta' doża waħda, ikkontrollata bil-plaċebo u b'mod attiv (moxifloxacin 400 mg orali) ta' 4 perjodi inkroċjata fi 38 individwu b'saħħithom. Letermovir ma jtawwalx il-QTc sa xi limitu klinikament relevanti wara d-doża 960 mg ġol-vini bil-koncentrazzjonijiet fil-plażma madwar darbtejn oġhla tad-doża 480 mg ġol-vini.

Effikaċja klinika u sigurtà

Riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetiku (HSCT, hematopoietic stem cell transplant) alloġeniku

Sabiex tiġi vvalutata l-profilassi ta' letermovir bħala strateġija preventiva għal infezzjoni jew marda b'CMV, l-effikaċja ta' letermovir ġiet ivvalutata fi prova multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo ta' Fazi 3 (P001) f'riċevituri seropożittivi [R+] għas-CMV adulti ta' HSCT alloġeniku. L-individwi ġew randomizzati (2:1) sabiex jirċievu jew letermovir f'doża ta' 480 mg darba kuljum aġġustata għal 240 mg meta jingħata flimkien ma' cyclosporine, jew plaċebo. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont is-sit investigattiv u r-riskju (għoli kontra baxx) għar-riattivazzjoni ta' CMV fiż-żmien tad-dhul fl-istudju. Letermovir inbeda wara HSCT (Jum 0-28 wara t-trapjant) u tkompla matul Ġimgħa 14 wara t-trapjant. Letermovir ingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, id-doża ta' letermovir kienet l-istess irrispettivament minn imnejn jingħata. L-individwi ġew immonitorjati matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant għall-end-point tal-effikaċja primarju b'segwitu li kompla matul Ġimgħa 48 wara t-trapjant.

L-individwi rċiew monitoraġġ tad-DNA tas-CMV kull ġimgħa sa ġimgħa 14 wara t-trapjant imbagħhad kull ġimgħa 24 wara t-trapjant, bil-bidu ta' terapija preventiva għas-CMV standard ta' kura jekk DNAemia b'CMV ġiet ikkunsidrata klinikament sinifikanti. L-individwi komplew s-segwitu matul Ġimgħa 48 wara t-trapjant.

Fost il-565 individwu kkurati, 373 individwu rċiew letermovir (inkluż 99 individwu li rċiew tal-inqas doża waħda ġol-vini) u 192 irċiew il-plaċebo (inkluż 48 individwu li rċiew tal-inqas doża waħda ġol-vini). Il-ħin medjan għall-bidu ta' letermovir kien ta' 9 ijiem wara t-trapjant. Sebħa u tletin fil-mija (37 %) tal-individwi tlaqqmu fil-linja bażi. L-età medjana kienet 54 sena (medda: 18 sa 78 sena); 56 (15.0 %) individwu kellhom 65 sena jew aktar: 58 % kienu rġiel; 82 % kienu Bojod, 10 % kienu Asjatiċi; 2 % kienu Suwed jew Afrikani; u 7 % kienu Ispaniċi jew Latini. Fil-linja bażi, 50 % tal-individwi rċiew reġimen majeloablattiv; 52 % kienu qed jirċievu cyclosporine; 42 % kienu qed jirċievu tacrolimus. L-aktar raġunijiet primarji komuni għat-trapjant kienu lewkimja majelojde akuta (38 %), sindrome majeloplastiku (15 %), u linfoma (13 %). Tnax fil-mija (12 %) tal-individwi kienu pożittivi għal DNA ta' CMV fil-linja bażi.

Fil-linja bażi, 31 % tal-individwi kienu f'riskju għoli għal riattivazzjoni kif definita minn kriterju wiehed jew aktar minn li ġejjin: Donatur relatat (ħu/oħt) ta' Antigen Lewkoċitarju tal-Bniedem (HLA) b'tal-inqas spariġġ wiehed f'wiehed mit-tliet loki tal-gene ta' HLA li ġejjin: HLA-A, -B jew -DR, donatur aploidentiku, donatur mhux relatat b'tal-inqas spariġġ wiehed f'wiehed mill-erba' loki tal-gene ta' HLA li ġejjin: HLA-A, -B, -C u -DRB1; użu tad-demm tal-kurdun bħala s-sors taċ-ċellula staminali; użu ta' depleted grafts taċ-ċellula T *ex vivo*; Marda tat-Trapjant Kontra l-Ospitu (GVHD, Graft-Versus-Host Disease) ta' Grad 2 jew akbar, li teħtieġ kortikosteroidi sistemici.

Effikaċja

End-point tal-effikaċja primarju

L-end-point tal-effikaċja primarju ta' infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti f'P001 ġie definit skont l-inċidenza ta' DNAemia b'CMV li tippermetti terapija preventiva (PET, pre-emptive therapy) għal kontra s-CMV jew l-okkorrenza ta' marda tal-organu tal-aħħar stadju b'CMV. Intuża l-approċċ MaLestiex=Falliment (NC=F, Non-Completer=Failure), fejn l-individwi li waqfu mill-istudju qabel Ġimgħa 24 wara t-trapjant jew kellhom riżultat nieqes f'Ġimgħa 24 wara t-trapjant ingħaddew bħala fallimenti.

Letermovir wera effikaċja superjuri fuq il-plaċebo fl-analiżi tal-end-point primarju, kif muri f'Tabella 3. Id-differenza tal-kura stmata ta' -23.5 % kienet statistikament kbira (valur-p ta' naħa waħda <0.0001).

Tabella 3: P001: Riżultati tal-effikaċja f'riċevituri ta' HSCT (Approċċ NC=F, Popolazzjoni FAS)

Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Plaċebo (N=170) n (%)
End-point tal-effikaċja primarju (Proporzjon ta' individwi li falliew il-profilassi sa Ġimgħa 24)	122 (37.5)	103 (60.6)
Raġunamenti għall-Fallimenti†		
Infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti‡	57 (17.5)	71 (41.8)
DNAemia b'CMV li tippermetti PET għal kontra s-CMV	52 (16.0)	68 (40.0)
Marda tal-organu tal-aħħar stadju b'CMV	5 (1.5)	3 (1.8)
Waqfu mill-istudju	56 (17.2)	27 (15.9)
Riżultat nieqes	9 (2.8)	5 (2.9)
Differenza fil-kura aġġustata skont l-istrat (Letermovir-Plaċebo)§		
Differenza (95 % CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
valur-p	<0.0001	

† Il-kategoriji ta' falliment huma esklużi b'mod reċiproku u bbażati fuq il-ġerarkija ta' kategoriji fl-ordni mniżżla.

§ 95 % CIs u valur-p għad-differenzi fil-kura f'rispons f'percentwal ġew ikkalkulati bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel aġġustat skont l-istrat bid-differenza ppeżata mill-medja armonika tad-daqs tal-kampjun għal kull fergħa għal kull strat (riskju għoli jew baxx). A Intuża valur-p ta' naħa 1 ≤0.0249 għad-dikjarazzjoni ta' sinifikanza statistika.

FAS=Sett ta' analiżi sħiħa (Full analysis set); FAS jinkludi individwi randomizzati li rievew tal-inqas doża waħda tal-mediċina tal-istudju, u jinkludi individwi b'DNA ta' CMV identifikata fil-linja bażi. Approċċ biex jiġu mmaniġġjati valuri neqsin: Approċċ MaLestiex=Falliment (NC=F). Bl-approċċ NC=F, il-falliment ġie definit bħala l-individwi kollha b'infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti jew li b'mod prematur waqfu mill-istudju jew li kellhom riżultat nieqes matul Ġimgħa 24 fiż-żmien tal-visti wara t-trapjant.

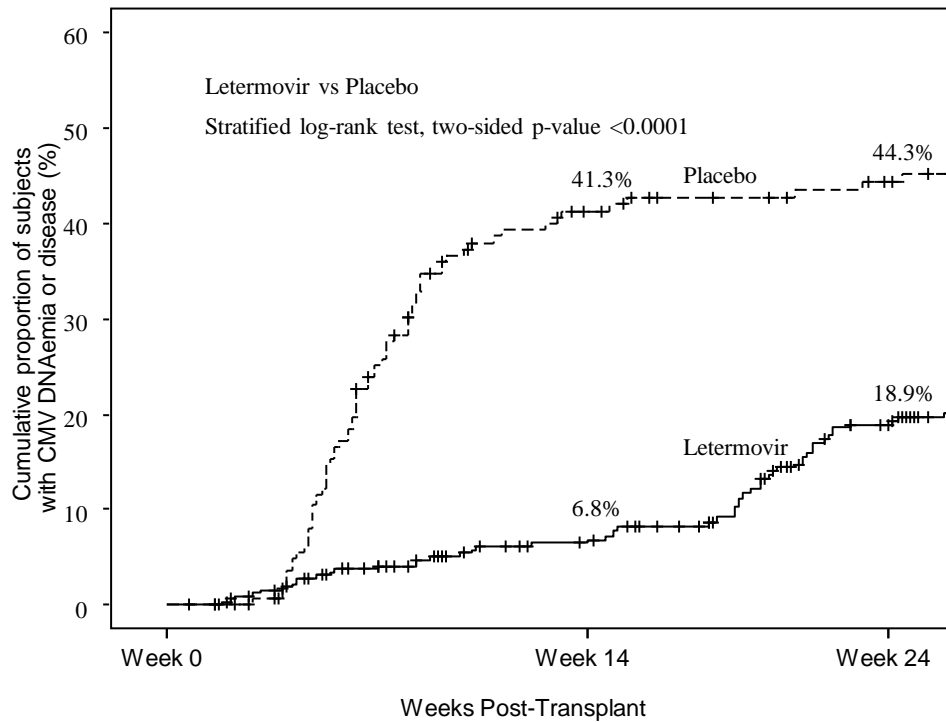
N = numru ta' individwi f'kull grupp ta' kura.

n (%) = Numru (percentwal) ta' individwi f'kull sottokategorija.

Nota: Il-proporzjon ta' individwi b'DNA virali identifikata b'CMV f'Jum 1 li żviluppaw infezzjoni b'CMV klinikament sinifikanti fil-grupp ta' letermovir kien ta' 64.6 % (31/48) meta mqabbel ma' 90.9 % (20/22) fil-grupp tal-plaċebo f'Ġimgħa 24 wara t-trapjant. Id-differenza stmata (CI ta' 95 % għad-differenza) kienet ta' -26.1% (-45.9%, -6.3%), b'valur-p nominali ta' naħa waħda <0.0048.

Fatturi assoċjati ma' DNAemia b'CMV wara Ġimgħa 14 wara t-trapjant fost l-individwi kkurati b'letermovir kienu jinkludu riskju għoli għal riattivazzjoni ta' CMV fil-linja bażi, GVHD, u l-użu tal-kortikosteroidi, u serostatus tad-donatur negattiv għal CMV.

Figura 1: P001: P001: Plott ta' zmien Kaplan-Meier għall-bidu ta' PET għal kontra s-CMV jew bidu ta' marda tal-organu tal-ahhar stadju b'CMV matul Ġimgħa 24 wara t-trapjant f'riċevituri ta' HSCT (popolazzjoni FAS)

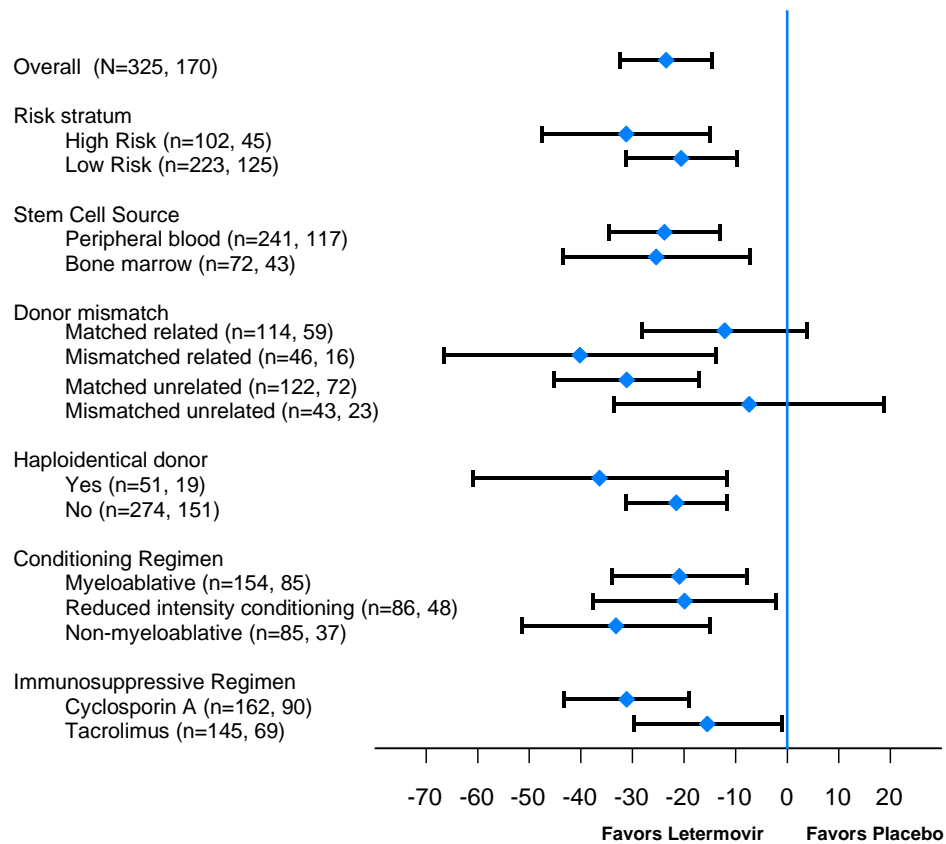


Number of Subjects at Risk			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

Ma kien hemm l-ebda differenza fl-inciċenja ta' jew il-ħin għat-tilqim bejn il-gruppi ta' PREVYMIS u tal-placebo.

L-effikaċja, b'mod konsistenti, iffavorixxiet letermovir fis-sottogruppi inkluż riskju baxx u għoli għal riattivazzjoni ta' CMV, reġimens ta' kundizzjonament, u reġimens immunosoppressivi konkomitanti (ara Figura 2).

Figura 2: P001: Plott forest tal-proporzjon ta' individwi li bdew PET għal kontra s-CMV jew b'marda tal-organu tal-ahhar stadju b'CMV matul Ġimgha 24 wara t-trapjant minn sottogruppi magħzula (approċċ NC=F, popolazzjoni FAS)



Letermovir - Placebo Difference (%) and 95% C.I.

NC=F, Ma Lestiex=Falliment. Bl-approċċ NC=F, l-individwi li waqfu mill-istudju qabel Ġimgha 24 wara t-trapjant jew li kellhom riżultat nieqes wara Ġimgha 24 wara t-trapjant ingħaddew bhala falliment

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi PREVYMIS f'wiehed jew iktar sottosettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika għall-profilassi ta' infezzjoni b'cytomegalovirus (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' letermovir ġew ikkaratterizzati minn għoti orali u ġol-vini f'individwi b'saħħithom u f'riċevitori ta' HSCT. L-esponent ta' letermovir żdied b'mod proporzjonali ta' aktar minn doża b'kemmi għoti orali jew ġol-vini. Il-mekkaniżmu aktarx huwa saturazzjoni/awtoinibizzjoni ta' OATP1B1/3.

F'individwi b'saħħithom, il-valuri ta' AUC u C_{max} fi stat fiss medju ġeometriċi kienu 71,500 ng·hr/mL u 13,000 ng/mL, rispettivament, b'480 mg għoti orali ta' letermovir darba kuljum.

Letermovir lahaq stat fiss f'9 sa 10 ijiem bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.2 għal AUC u ta' 1.0 għal C_{max} .

F'riċevitori ta' HSCT, l-AUC ta' letermovir kien stmat bl-użu tal-analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta ta' Fażi 3 (ara Tabella 4). Id-differenzi fl-esponent fir-regimens ta'

kura mhumiex klinikament relevanti; l-effikaċġa kienet konsistenti fil-medda ta' esponimenti osservati f'P001.

Tabella 4: Valuri AUC ta' letermovir (ng•hr/mL) f'Riċevituri ta' HSCT

Regimen ta' Kura	Medjan (Intervall ta' Tbassir ta' 90 %)*
480 mg Orali, l-ebda cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg ġol-vini, l-ebda cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg Orali, b'cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg ġol-vini, b'cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)

* Tbassir post-hoc tal-popolazzjoni mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta ta' Fażi 3

Assorbiment

Letermovir ġie assorbit b'mod rapidu bi żmien medjan għal konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) ta' 1.5 sa 3.0 sigħat u naqas b'mod bifażiku. F'riċevituri ta' HSCT, il-bijodisponibbiltà ta' letermovir ġiet stmata li kienet madwar 35 % b'480 mg letermovir orali darba kuljum mogħti mingħajr cyclosporine. Il-vajabbiltà interindividwali għall-bijodisponibbiltà ġiet stmata li kienet madwar 37 %.

L-effett ta' cyclosporine

F'riċevituri ta' HSCT, l-għoti flimkien ta' cyclosporine żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' letermovir minhabba l-inibizzjoni ta' OATP1B. Il-bijodisponibbiltà ta' letermovir ġiet stmata li kienet madwar 85 % b'240 mg letermovir orali darba kuljum mogħti flimkien ma' cyclosporine fil-pazjenti.

Jekk cyclosporine jingħata flimkien ma' cyclosporine, id-doża rakkomandata ta' cyclosporine hija ta' 240 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

L-effett tal-ikel

F'individwi b'saħħithom, l-għoti orali ta' 480 mg doża waħda ta' letermovir b'ikla standard b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji ma kellux effett fuq l-esponiment globali (AUC) u rriżulta f'madwar zieda ta' 30 % f'livelli massimi (C_{max}) ta' letermovir. Letermovir jista' jingħata mill-ħalq mal-ikel jew mingħajru kif sar fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, il-volum medju fi stat fiss ta' distribuzzjoni huwa stmat li huwa 45.5 L wara għoti ġol-vini f'riċevituri ta' HSCT.

Letermovir jehel b'mod estensiv (98.2%) ma' proteini tal-plażma tal-bniedem, indipendenti mill-medda tal-konċentrazzjoni (3 sa 100 mg/L) evalwata, *in vitro*. Ġiet osservata xi saturazzjoni b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Il-partizzjoni tad-demem għall-plażma ta' letermovir hija ta' 0.56 u hija indipendenti mill-medda ta' konċentrazzjoni (0.1 sa 10 mg/L) evalwata *in vitro*.

Fi studji ta' distribuzzjoni prekliniċi, letermovir jiġi distribwit fl-organi u fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet osservati fil-passaġġ gastrointestinali, fil-kanal biljari u fil-fwied u konċentrazzjonijiet baxxi fil-fwied.

Bijotrasformazzjoni

Il-maġġoranza ta' komponenti relatati ma' letermovir fil-plażma huma oriġinarji mhux mibdula (96.6 %). Letermovir jiġi eliminat parzjalment minn glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1/1A3.

Eliminazzjoni

In-nofs haġja terminali apparenti medja għal letermovir hija madwar 12-il siegħa b'480 mg letermovir għol-vini f'individwi b'saħħithom. Il-passaġġi ta' eliminazzjoni magġuri ta' letermovir huma eskrezzjoni biljari kif ukoll glukuronidazzjoni diretta. Il-proċess jinvolvi t-trasportaturi tat-teħid mill-fwied OATP1B1 u 3 segwiti minn glukuronidazzjoni katalizzata ta' UGT1A1/3. Il-glukuronidazzjoni tinkludi passaġġ ta' eliminazzjoni minuri.

Abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, is-CL fi stat fiss apparenti ta' letermovir hija stmata li hi 4.84 L/siegħa wara għoti għol-vini ta' 480 mg f'riċevituri ta' HSCT. Il-varjabbiltà interindividwali għal CL hija stmata li hi 24.6 %.

Eskrezzjoni

Wara għoti orali ta' letermovir radjutikkettat, 93.3 % tar-radjuattività giet koperta mill-ġdid fl-ippurgar. Il-maġġoranza ta' letermovir gie eliminat b'mod biljari bħala wieħed originarju mhux mibdul b'ammont żgħir (6% tad-doża) bħala metabolit acyl-glucuronide fl-ippurgar. L-acyl-glucuronide mhuwiex stabbli fl-ippurgar. L-eskrezzjoni urinarja ta' letermovir kienet negliġibbli (<2 % tad-doża).

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Inbedoliment tal-fwied

L-AUC ta' letermovir mhux marbut kienet madwar 81 % u 4 darbiet oġhla f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Class B [CP-B], punteġġ ta' 7-9) u sever (Child-Pugh Class C [CP-C], punteġġ ta' 10-15), meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. It-tibdil fl-esponiment ta' letermovir f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat mhuwiex klinikament relevanti.

Huma antiċipati židiet li jidhru aktar fl-esponiment mhux marbut ta' letermovir f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat flimkien ma' indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-AUC ta' letermovir mhux marbut kienet madwar 115 u 81 % oġhla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR ta' 31.0 sa 56.8 mL/min/1.73m²) u sever (eGFR ta' 11.9 sa 28.1 mL/min/1.73m²), rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. It-tibdil fl-esponiment ta' letermovir minhabba indeboliment tal-kliewi moderat sa sever mhuwiex ikkunsidrat li huwa klinikament relevanti. L-individwi b'ESRD ma' għewx studjati.

Piż

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-AUC ta' letermovir hija stmata li hi 18.7 % aktar baxxa f'individwi li jiżnu 80-100 kg meta mqabbel ma' individwi li jiżnu 67 kg. Din id-differenza mhijiex klinikament relevanti.

Razza

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-AUC ta' letermovir hija stmata li hi 33.2 % oġhla fl-Asjatiċi meta mqabbla mal-Bojod. Din il-bidla mhijiex klinikament relevanti.

Sess

Abbażi ta' analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda differenza fil-farmakokinetiċi ta' letermovir fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Abbaži ta' analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda effett tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' letermovir. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbaži tal-età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità ġenerali

It-tossicità testikulari irriversibbli ġiet innutata biss fil-firien f'esponimenti sistemici (AUC) >3 darbiet l-esponimenti fil-bnedmin bid-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD, recommended human dose). Din it-tossicità hija kkaratterizzata minn degenerazzjoni tubulari seminiferuża, u oligospermja u frak taċ-ċelluli fl-epididimi, b'pizijiet imnaqqsa tat-testikoli u tal-epididimi. Ma kien hemm l-ebda tossicità testikulari fil-firien f'esponimenti (AUC) simili għall-esponimenti fl-bniedmin bl-RHD. It-tossicità testikulari ma ġietx osservata fil-ġrieden u fix-xadini bl-ogħla doži ttestjati f'esponimenti sa 4-darbiet u darbtejn, rispettivament, l-esponimenti fil-bnedmin bl-RHD. Ir-relevanza għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Huwa magħruf li hydroxypropylbetadex jista' jikkawża vakwolazzjoni fil-kliwi fil-firien meta jingħata ġol-vini f'doži ikbar minn 50 mg/kg/jum. Il-vakwolazzjoni ġiet innutata fil-kliwi tal-firien li ngħataw letermovir ġol-vini ifformulat b'1500 mg/kg/jum tal-eċċipjent ta' cyclodextrin hydroxypropylbetadex.

Karċinogenesi

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'letermovir.

Mutaġenesi

Letermovir ma kienx ġenotossiku f'batterija ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, inkluż assaġġi ta' mutaġenesi mikrobika, aberrazzjoni kromozika fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż u fi studju fuq il-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo*.

Riproduzzjoni

Fertilità

Fl-istudji dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embrijun bikri fil-far, ma kien hemm l-ebda effett ta' letermovir fuq il-fertilità tal-mara. Fil-firien irġiel, ġew innutati koncentrazzjoni tal-isperma mnaqqsa, motilità tal-isperma mnaqqsa, u fertilità mnaqqsa b'esponimenti sistemici ≥ 3 darbiet l-AUC fil-bnedmin bl-RHD (ara Tossicità ġenerali).

Fix-xadini maturi li ngħataw letermovir, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossicità testikulari abbaži ta' evalwazzjoni istopatoloġika, kejl tad-daqs tat-testikoli, analiżi tal-ormoni tad-demem (ormon follikolu stimulant, inhibin B u testosterone) u evalwatazzjoni tal-isperma (għadd tal-isperma, motilità u morfoloġija) b'esponimenti sistemici madwar darbtejn l-AUC fil-bnedmin bl-RHD.

Żvilupp

Fil-firien, it-tossicità materna (inkluż tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem) ġiet innutata b'250 mg/kg/jum (madwar 11-il darba l-AUC bl-RHD); fil-frieħ ġew osservati, piż tal-fetu mnaqqas b'ossifikazzjoni mdewma, feti ftit edamuži, u incidenza miżjuda ta' kurduni umbilicali mqassra u ta' varjazzjonijiet u malformazzjonijiet fil-vertebri, fil-kustilji, u fil-pelvi. Ma ġie nnutat l-ebda effett matern jew fuq l-iżvilupp bid-doża ta' 50 mg/kg/jum (madwar 2.5 darbiet l-AUC bl-RHD).

Fil-fniek, it-tossicità materna (inkluż mortalità u aborti) ġiet innutata b'225 mg/kg/jum (madwar darbtejn l-AUC bl-RHD); fil-frieh ġew osservati, inċidenza miżjuda ta' malformazzjonijiet u varjazzjonijiet fil-vertebri u fil-kustilji.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, letermovir ingħata mill-ħalq lil grieden tqal. Ma kien hemm l-ebda tossicità tal-iżvilupp osservata sal-ogħla esponiment ittestjat (darbtejn l-AUC bl-RHD).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrin)
Sodium chloride
Sodium hydroxide (E524)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Prodotti mediċinali inkompatibbli

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa inkompatibbli fiżikament ma' amiodarone hydrochloride, amphotericin B (liposomal), aztreonam, cefepime hydrochloride, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem hydrochloride, filgrastim, gentamicin sulfate, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycophenolate mofetil hydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni inkompatibbli

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa inkompatibbli ma' tubu tas-sett tal-għoti ġol-vini li fih plastifikanti ta' diethylhexyl phthalate (DEHP) u polyurethane.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża ma' boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ: 3 snin
Wara l-ftuħ: Uża immedjatement

Ħzin tas-soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa b'25 C u għal 48 siegħa b'2 sa 8 C.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħin tal-ħzin waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u dawn normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa b'2 sa 8 C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettingati kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħżin wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħġieġ ċar tat-tip I (30 mL) b'tapp tal-chlorobutyl fluworokat ta' 20 mm b'tapp tat-tip flip-off tal-aluminju li fih 12 mL (tapp aħdar medju) jew 24 mL (tapp blu skur) ta' soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett: Kunnett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-kunjetti ta' PREVYMIS huma għal użu ta' darba biss.

Preparazzjoni

L-istruzzjonijiet tal-preparazzjoni u tal-għoti huma l-istess għal kull waħda mid-dożi.

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għandu jiġi dilwit qabel l-użu ġol-vini.

Qabel id-dilwizzjoni, spezzjona l-kontenut tal-kunjetti għal skulurazzjoni u materja partikolata. PREVYMIS konċentrat għall-infużjoni huwa soluzzjoni ċara ta' bla kulur u jista' jkun fih ftit partikuli żgħar relatati mal-prodott translucidi jew bojod. Tużax il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew ikun fiha materja oħra minbarra ftit partikuli żgħar translucidi jew bojod.

Tużax PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni b'boroż u materjali ta' sett tal-infużjoni ġol-vini li fihom polyurethane jew il-plastifikant diethylhexyl phthalate (DEHP). Il-materjali li m'għandhomx ftalati ma jkollhomx ukoll id-DEHP.

Thawwadx il-kunjett PREVYMIS.

Żid kunjett ta' doża waħda (jew 12 mL (doża ta' 240 mg) jew 24 mL (doża ta' 480 mg)) ta' PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma' borża ġol-vini mimlija għal-lest ta' 250 mL li jkun fiha jew 9 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride jew 5 % dextrose, u ħawwad is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni bil-mod. Thawdux.

Ladarba tiġi dilwita, is-soluzzjoni ta' PREVYMIS tkun ċara, u tvarja minn bla kulur għal safra. Il-varjazzjonijiet tal-kulur f'din il-firxa ma jaffettwawx il-kwalità tal-prodott. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi spezzjonata għal materja partikolata u skulurazzjoni qabel l-għoti. Armi jekk is-soluzzjoni dilwita tkun imċajpra, skulurata jew ikun fiha materja għajr ftit partikuli żgħar translucidi jew bojod. Jekk jiżdied kunjett ma' borża dilwenti ġol-vini ta' 250 mL, il-meded tal-konċentrazzjoni finali ta' letermovir ikunu 0.9 mg/mL (għal doża ta' 240 mg) u 1.8 mg/mL (għal doża ta' 480 mg).

Għoti

Ara sezzjoni 4.2.

PREVYMIS soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' polyethersulfone (PES) sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron.

Soluzzjonijiet intravenużi u prodotti mediċinali oħra kompatibbli

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa kompatibbli ma' soluzzjonijiet ta' 0.9 % sodium chloride u 5 % dextrose.

PREVYMIS m'għandux jingħata permezz tal-istess linja ġol-vini (jew kannula) ma' prodotti mediċinali oħra u kombinazzjonijiet dilwenti hliet daww imnizzlin hawn taħt.

Lista ta' prodotti mediċinali kompatibbli meta PREVYMIS u prodotti mediċinali jiġu ppreparati f'0.9% sodium chloride

- | | |
|--------------------------------------|------------------------|
| • Ampicillin sodium | • Fluconazole |
| • Ampicillin sodium/Sulbactam sodium | • Insulina tal-bniedem |
| • Anti-thymocyte globulin | • Magnesium sulfate |
| • Caspofungin | • Methotrexate |
| • Daptomycin | • Micafungin |
| • Fentanyl citrate | |

*Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni biex tikkonferma l-kompatibbiltà ta' għoti flimkien simultanju.

Lista ta' prodotti mediċinali kompatibbli meta PREVYMIS u prodotti mediċinali jiġu ppreparati f'5 % dextrose

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Amphotericin B (kumpless ta' lipidi) [†] | • Hydrocortisone sodium succinate |
| • Anidulafungin | • Morphine sulfate |
| • Cefazolin sodium | • Norepinephrine bitartrate |
| • Ceftaroline | • Pantoprazole sodium |
| • Ceftriaxone sodium | • Potassium chloride |
| • Doripenem | • Potassium phosphate |
| • Famotidine | • Tacrolimus |
| • Folic acid | • Telavancin |
| • Ganciclovir sodium | • Tigecycline |

*Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni biex tikkonferma l-kompatibbiltà ta' għoti flimkien simultanju.

[†]Amphotericin B (kumpless ta' lipidi) huwa kompatibbli ma' PREVYMIS. Madankollu, Amphotericin B (liposomal) huwa inkompatibbli (ara sezzjoni 6.2).

Boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni

PREVYMIS huwa kompatibbli mal-boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni li ġejjin. Kwalunkwe borża intravenuża jew materjal tas-sett tal-infużjoni mhux imnizzel hawn taħt m'għandux jintuża.

Materjali tal-borża intravenuża

Polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA) and polyolefin (polypropylene and polyethylene)

Materjali tas-sett tal-infużjoni

PVC, polyethylene (PE), polybutadiene (PBD), silicone rubber (SR), styrene-butadiene copolymer (SBC), styrene-butadiene-styrene copolymer (SBS), polystyrene (PS)

Plastifikanti

Tris (2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM), butyl benzyl phthalate (BBP)

Katereri

Radiopaque polyurethane

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Jannar 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Awwissu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi ottimizzat l-livell ta' assigurazzjoni ta' sterilità (SAL, sterility assurance level) tal-proċess ta' manifattura, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jimplementa l-miżuri deskritti fil-Protokoll tal-Ġestjoni tat-Tibdil wara l-Approvazzjoni (PACMP, Post Approval Change Management Protocol) kif intlaħaq ftehim mas-CHMP dwar l-iżvilupp, il-validazzjoni u l-introduzzjoni ta' sterilizzazzjoni terminali.	31 ta' Marzu 2025 (PACMP Stadju 3)

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ghal 240 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 240 mg pilloli miksijin b'rita
letermovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg ta' letermovir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ ma' ftit ilma.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1245/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

Folja għal 240 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 240 mg pilloli
letermovir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ghal 480 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita
letermovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 480 mg ta' letermovir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ ma' ftit ilma.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1245/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

Folja għal 480 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 480 mg pilloli
letermovir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ghal 240 mg konċentrat ghal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
letermovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 12 mL fih 240 mg ta' letermovir.
Kull ml fih 20 mg ta' letermovir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodju u cyclodextrin.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni, **għandu jiġi infuż permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp.**
Għal użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1245/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett ghal 240 mg konċentrat ghal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

PREVYMIS 240 mg konċentrat sterili

letermovir

I.V., għandu jiġi infuż permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

MSD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra għal 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREVYMIS 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
letermovir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 24 mL fih 480 mg ta' letermovir
Kull ml fih 20 mg ta' letermovir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodju u cyclodextrin.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni, **għandu jġi infuż permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp.**
Għal użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1245/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett ghal 480 mg konċentrat ghal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

PREVYMIS 480 mg konċentrat sterili

letermovir

I.V., għandu jiġi infuż permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

MSD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

PREVYMIS 240 mg pilloli miksijin b'rita
PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita
letermovir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu PREVYMIS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu PREVYMIS
3. Kif għandek tiehu PREVYMIS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen PREVYMIS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu PREVYMIS u għalxiex jintuża

PREVYMIS huwa medicina antivirali li tingħata b'ricetta ta' tabib li fiha s-sustanza attiva letermovir.

PREVYMIS huwa medicina għall-adulti li riċentement kellhom trapjant tal-mudullun. Din il-medicina tgħinek milli tkun ma tiflaħx b'CMV ("cytomegalovirus").

CMV huwa virus li hafna nies għandhom mingħajr ma jafu. Normalment, CMV sempliċiment jibqa' fil-ġisem u ma jagħmillhomx uġiġħ. Madankollu, jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa wara li tirċievi trapjant tal-mudullun, tista' tkun f'riskju għoli li timrad mis-CMV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu PREVYMIS

Tiħux PREVYMIS jekk:

- inti allergiku għal letermovir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:
 - pimozide - jintuża għas-sindrome ta' Tourette
 - alkaloidi u ergot (bħal ergotamine u dihydroergotamine) - jintużaw għal uġiġħ ta' ras ta' migranja.
- tiehu l-prodott erbali li ġej:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

M'għandekx tingħata PREVYMIS jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu PREVYMIS.

Jekk qed tiehu PREVYMIS ma' cyclosporine, tiħux il-medicini li ġejjin:

- dabigatran - jintuża għall-koagulazzjoni
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin –għal kolesterol għoli

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk qed tiehu wkoll mediċina għal kolesterol għoli (ara l-lista tal-mediċini f' sezzjoni "Mediċini oħra u PREVYMIS" hawn taht), għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok uġiġh fil-muskoli jew uġiġh mingħajr spjegazzjoni speċjalment jekk tħossok ma tiflahx jew ikollok id-deni. Imbagħad jista' jkun li l-mediċina jew id-doża tiegħek ikollhom b'zonn jinbidlu. Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-mediċina tiegħek l-oħra għal aktar informazzjoni.

Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet tad-demem addizzjonali sabiex jiġu mmonitorjati l-mediċini li ġejjin:

- Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazole

Tfal u adoloxxenti

PREVYMIS mhuwiex għall-użu fit-tfal u fl-adoloxxenti taht it-18-il sena. Dan minħabba li PREVYMIS ma ġiex ittestjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u PREVYMIS

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minħabba li PREVYMIS jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu mediċini oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem PREVYMIS. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek jekk huwiex sigur li tiehu PREVYMIS ma' mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tiehu** ma' PREVYMIS (ara l-lista taht "Tihux PREVYMIS jekk:"). Hemm xi mediċini oħra li **m'għandekx tiehu** ma' PREVYMIS u cyclosporine (ara l-lista taht "Jekk qed tiehu PREVYMIS ma' cyclosporine, tihux il-mediċini li ġejjin:").

Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin. Dan minħabba li jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu jibdel il-mediċini tiegħek jew ibiddel id-doża tal-mediċini tiegħek:

- alfentanil - għal uġiġh sever
- fentanyl - għal uġiġh sever
- quinidine - għal ritmi tal-qalb anormali
- cyclosporine, tacrolimus, sirolimus - jintużaw biex jipprevjenu r-rifjut tat-trapjant
- voriconazole - għal infezzjonijiet fungali
- statini, bħal atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin - għal kolesterol għoli
- glyburide, repaglinide - għal zokkor għoli fid-demem
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin - għal aċċesjonijiet jew attackki ta' puplesija
- dabigatran, warfarin - jintuża biex iraqqaq id-demem jew għall-koagulazzjoni
- midazolam - jintuża bħala sedattiv
- amiodarone- jintuża biex jirrangja taħbit tal-qalb irregolari
- steroidi kontraċettivi orali-għal kontroll tat-twelid
- omeprazole, pantoprazole - għal ulċeri fl-istonku u problemi oħra fl-istonku
- nafcillin - għal infezzjonijiet batteriċi
- rifabutin, rifampicin - għal infezzjonijiet mikobatteriċi
- thioridazine - għal disturbi psikjatriċi
- bosentan - għal pressjoni tad-demem għolja fil-važi tal-pulmun
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir - għall-HIV
- modafinil - tippromwovi n-nuqqas ta' rqaq

Int tista' ssaqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal lista ta' mediċini li jistgħu jinteraġixxu ma' PREVYMIS.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. L-użu ta' PREVYMIS mhux irrikmandat fit-tqala. Dan minħabba li ma giex studjat fit-tqala u mhuwiex magħruf jekk PREVYMIS huwiex se jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek meta tkun tqila.

Treddiġh

Jekk inti qed tredda' jew qed tippjana li tredda', għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. It-treddiġh mhux irrikmandat waqt it-teħid ta' PREVYMIS. Dan minħabba li mhuwiex magħruf jekk PREVYMIS jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek u huwiex se jgħadd għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

PREVYMIS jista' jkollu influwenza żgħira fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli" ta' hawn taħt). Xi pazjenti rrapportaw għeja (thossok għajjen ħafna) jew vertigo (thossok iddur) matul il-kura bi PREVYMIS. Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn l-effetti, issuqx jew thaddimx magni sakemm jitlaq l-effett.

PREVYMIS fih il-lattożju.

PREVYMIS fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali.

PREVYMIS fih is-sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) għal kull pillola, għalhekk tista' tgħid li hi essenzjalment "mingħajr sodju".

3. Kif għandek tieħu PREVYMIS

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata ta' PREVYMIS hija ta' pillola 1 ta' 480 mg darba kuljum. Jekk tieħu wkoll cyclosporine, it-tabib tiegħek se jnaqqas id-doża ta' PREVYMIS għal pillola waħda ta' 240 mg darba kuljum.

- Hu PREVYMIS fl-istess ħin kuljum.
- Ħudu mal-ikel jew mingħajru.

Kif għandek tieħu

- Ibla' l-pillola sħiħa ma' ftit ilma. Taqsamx, tfarrakx jew tomghod il-pillola.

Jekk tieħu PREVYMIS aktar milli suppost

Jekk tieħu PREVYMIS aktar milli suppost, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu PREVYMIS

Huwa importanti ħafna li ma tinsiex tieħu jew taqbez dozi ta' PREVYMIS.

- Jekk tinsa doża, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk ikun sar il-ħin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li ma tkunx ħadt. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tieħu żewġ dozi ta' PREVYMIS fl-istess ħin biex tpatti għal doża li ma tkunx ħadt.
- Jekk m'intix ċert x'għandek tagħmel, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tiqafx tieħu PREVYMIS

Tiqafx tieħu PREVYMIS mingħajr ma tkellem lit-tabib l-ewwel. Ara li ma jispiċċalekx PREVYMIS. Dan se jagħti lill-medicina l-aħjar ċans li tipprevjenik milli timrad bis-CMV wara li tirċievi trapjant tal-mudullun.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- dijarea
- tħossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun ma tiflaħx (remettar)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) - is-sinjali jistgħu jinkludu tħarħir, diffikultà biex tieħu nifs, raxx jew ħorriqija, ħakk, nefha.
- nuqqas ta' aptit
- bidliet fit-togħma
- uġiġħ ta' ras
- tħossok iddur (vertigo)
- uġiġħ fl-istonkuanormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (jigifieri livelli għolja ta' enzimi tal-fwied)
- spażmi fil-muskoli
- kreatinina għolja fid-demem li tidher fit-testijiet tad-demem
- tħossok għajjen(a) ħafna (għeja)
- nefha tal-idejn jew tas-saqajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen PREVYMIS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kard tal-folji wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih PREVYMIS

Is-sustanza attiva hi letermovir. Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg letermovir jew 480 mg letermovir.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), povidone (E1201), colloidal anhydrous silica (E551), magnesium stearate (E470b).

Kisja b'rita

Lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), ossidu tal-hadid isfar (E172), ossidu tal-hadid ahmar (ghall-pilloli 480 mg biss) (E172), xama' tal-karnawba (E903). Ara sezzjoni 2 "PREVYMIS fih il-lattozju" u "PREVYMIS fih is-sodju".

Kif jidher PREVYMIS u l-kontenut tal-pakkett

PREVYMIS 240 mg pillola miksija b'rita ("pillola") hija pillola safra, ovali mnaqqxa b'"591" fuq naħa waħda u l-logo korporattiva fuq in-naħa l-ohra. Il-pillola hija twila 16.5 mm u wiesgħa 8.5 mm.

PREVYMIS 480 mg pilloli miksijin b'rita

PREVYMIS 480 mg pillola miksija b'rita ("pillola") hija pillola roża, ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'"595" fuq naħa waħda u l-logo korporattiva fuq in-naħa l-ohra. Il-pillola hija twila 21.2 mm u wiesgħa 10.3 mm.

Il-pilloli 28x1 huma ppakkjati f'kartuna li fiha kards ipperforati ta' doza waħda tal-Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium (b'total ta' 28 pillola).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

PREVYMIS 240 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
PREVYMIS 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
letermovir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhw PREVYMIS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata PREVYMIS
3. Kif għandek tingħata PREVYMIS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen PREVYMIS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhw PREVYMIS u għalxiex jintuża

PREVYMIS huwa mediċina antivirali li tingħata b'riċetta ta' tabib li fiha s-sustanza attiva letermovir.

PREVYMIS huwa mediċina għall-adulti li riċentement kellhom trapjant tal-mudullun. Din il-mediċina tgħinek milli tkun ma tiflaħx b'CMV ("cytomegalovirus").

CMV huwa virus li hafna nies għandhom mingħajr ma jafu. Normalment, CMV sempliciment jibqa' fil-ġisem u ma jagħmillhomx uġiġh. Madankollu, jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa wara li tirċievi trapjant tal-mudullun, tista' tkun f'riskju għoli li timrad mis-CMV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata PREVYMIS

M'għandekx tingħata PREVYMIS jekk:

- inti allergiku għal letermovir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:
 - pimozide - jintuża għas-sindrome ta' Tourette
 - alkaloidi u ergot (bħal ergotamine u dihydroergotamine) - jintużaw għal uġiġh ta' ras ta' migranja.
- tieħu l-prodott erbali li ġej:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

M'għandekx tingħata PREVYMIS jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellew lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata PREVYMIS.

Jekk qed tieħu PREVYMIS ma' cyclosporine, tihux il-mediċini li ġejjin:

- dabigatran - jintuża għall-koagulazzjoni
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin –għal kolesterol għoli

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk qed tiehu wkoll medicina għal kolesterol għoli (ara l-lista tal-medicini f' sezzjoni "Medicini oħra u PREVYMIS" hawn taht), għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok ugiġh fil-muskoli jew ugiġh mingħajr spjegazzjoni speċjalment jekk tħossok ma tiflahx jew ikollok id-deni. Imbagħad jista' jkun li l-medicina jew id-doża tiegħek ikollhom bżonn jinbidlu. Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-medicina l-oħra tiegħek għal aktar informazzjoni.

Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet tad-demmm addizzjonali sabiex jiġu mmonitorjati l-medicini li ġejjin:

- Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazole

Tfal u adoloxxenti

PREVYMIS mhuwiex għall-użu fit-tfal u fl-adoloxxenti taht it-18-il sena. Dan minħabba li PREVYMIS ma ġiex ittestjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u PREVYMIS

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan minħabba li PREVYMIS jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu medicini oħra, u medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem PREVYMIS. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek jekk huwiex sigur li tiehu PREVYMIS ma' medicini oħra.

Hemm xi medicini li **m'għandekx tiehu** ma' PREVYMIS (ara l-lista "M'għandekx tingħata PREVYMIS jekk:").

Hemm xi medicini oħra li **m'għandekx tiehu** ma' PREVYMIS u cyclosporine (ara l-lista taht "Jekk qed tiehu PREVYMIS ma' cyclosporine, tihux il-medicini li ġejjin:").

Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin. Dan minħabba li jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu jibdel il-medicini tiegħek jew ibiddel id-doża tal-medicini tiegħek:

- alfentanil - għal ugiġh sever
- fentanyl - għal ugiġh sever
- quinidine - għal ritmi tal-qalb aormali
- cyclosporine, tacrolimus, sirolimus - jintużaw biex jipprevjenu r-rifjut tat-trapjant
- voriconazole - għal infezzjonijiet fungali
- statini, bħal atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin - għal kolesterol għoli
- glyburide, repaglinide - għal zokkor għoli fid-demmm
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin - għal aċċesjonijiet jew attackki ta' puplesija
- dabigatran, warfarin - jintuża biex iraqqaq id-demmm jew għall-koagulazzjoni
- midazolam – jintuża bħala sedattiv
- amiodarone- jintuża biex jirrangja taħbit tal-qalb irregolari
- steroidi kontraċettivi orali-għal kontroll tat-twelid
- omeprazole, pantoprazole – għal ulċeri fl-istonku u problemi oħra fl-istonku
- nafcillin - għal infezzjonijiet batteriċi
- rifabutin, rifampicin - għal infezzjonijiet mikobatteriċi
- thioridazine - għal disturbi psikjatriċi
- bosentan - għal pressjoni tad-demmm għolja fil-važi tal-pulmun
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir - għall-HIV
- modafinil - tippromwovi n-nuqqas ta' rqaq

Int tista' ssaqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal lista ta' medicini li jistgħu jinteraġixxu ma' PREVYMIS.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. PREVYMIS mhux irrikmandat fit-tqala. Dan minħabba li ma ġiex studjat fit-tqala u mhuwiex magħruf jekk PREVYMIS huwiex se jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek meta tkun tqila.

Treddigh

Jekk inti qed tredda' jew qed tippjana li tredda', għid lit-tabib tiegħek qabel tingħata din il-medicina. It-treddigh mhux irrikmandat waqt it-teħid ta' PREVYMIS. Dan minħabba li mhuwiex magħruf jekk PREVYMIS jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek u huwiex se jgħadd għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

PREVYMIS jista' jkollu influwenza żgħira fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4 Effetti Sekondarji Possibbli ta' hawn taht). Xi pazjenti rrappurtaw għeja (thossok għajjen ħafna) jew vertigo (thossok iddur). Jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn l-effetti, issuqx jew thaddimx magni sakemm jitlaq l-effett.

PREVYMIS fih is-sodju.

PREVYMIS fih is-sodju. Jekk int qiegħed fuq dieta ta' sodju baxx, kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata din il-medicina.

Kull kunjett ta' 240 mg fih 23 mg sodju (il-komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir/tal-ikel). Dan huwa ekwivalenti għal 1.15 % tat-teħid tad-dieta ta' kuljum massimu rakkomandat ta' sodju għal adult.

Kull kunjett ta' 480 mg fih 46 mg sodju (il-komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir/tal-ikel). Dan huwa ekwivalenti għal 2.30 % tat-teħid tad-dieta ta' kuljum massimu rakkomandat ta' sodju għal adult.

PREVYMIS fih cyclodextrin

Kull doża ta' 240 mg (kunjett ta' 12 mL) ta' din il-medicina fiha 1,800 mg cyclodextrin.

Kull doża ta' 480 mg (kunjett ta' 24 mL) ta' din il-medicina fiha 3,600 mg cyclodextrin.

Jekk għandek marda tal-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek qabel tircievi din il-medicina.

3. Kif għandek tingħata PREVYMIS

Id-doża rakkomandata ta' PREVYMIS hija ta' pillola 1 ta' 480 mg darba kuljum. Jekk tieħu wkoll cyclosporine, it-tabib tiegħek se jnaqqas id-doża ta' PREVYMIS għal pillola waħda ta' 240 mg darba kuljum.

Int se tieħu PREVYMIS bħala infużjoni (dripp) ġo vina u dan se jieħu madwar siegħa.

Int se tieħu PREVYMIS darba kuljum.

Jekk tingħata aktar PREVYMIS milli suppost

Jekk taħseb li ngħatajt wisq PREVYMIS, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk ma tmurx għal appuntament biex iġġib PREVYMIS

Huwa importanti ħafna li ma tinsiex tieħu jew taqbez doži ta' PREVYMIS.

- Jekk taqbez l-appuntament tiegħek biex tieħu PREVYMIS, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tagħmel appuntament ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- dijarea
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun ma tiflaħx (remettar)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) - is-sinjali jistgħu jinkludu tħarħir, diffikultà biex tieħu nifs, raxx jew horriqija, ħakk, nefħa.
- nuqqas ta' aptit
- bidliet fit-togħma
- uġiġħ ta' ras
- thossok iddur (vertigo)
- uġiġħ fl-istonku
- anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (jiġifieri livelli għolja ta' enzimi fil-fwied)
- spażmi fil-muskoli
- kreatinina għolja fid-demem li tidher fit-testijiet tad-demem
- thossok għajjen(a) ħafna (għeja)
- nefħa tal-idejn jew tas-saqajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen PREVYMIS

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa b'25 C u għal 48 siegħa b'2 sa 8 C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħin u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalemnt ma jkunux itwal minn 24 siegħa b'2 sa 8 C, sakemm id-dilwizzjoni ma ssirx f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u validati.

Kwalunkwe proporzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandu jintrema.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih PREVYMIS

Is-sustanza attiva hi letermovir. Kull kunjett fih 240 mg jew 480 mg letermovir. Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: hydroxypropylbetadex (cyclodextrin), sodium chloride, sodium hydroxide (E524), ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "PREVYMIS fih il-lattożju" u "PREVYMIS fih is-sodju".

Kif jidher PREVYMIS u l-kontenut tal-pakkett

PREVYMIS 240 mg u 480 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa likwidu ċar ta' bla kulur u jista' jkun fih fitt partikuli żgħar relatati mal-prodott translucidi jew bojod.

Il-konċentrat 240 mg u 480 mg għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa ppakkjat f'kunjetti tal-ħġieġ ċari. Kull kunjett huwa ppakkjat f'kartuna.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet tal-għoti għal PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Il-kunjetti ta' PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huma għal użu ta' darba biss. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat.

Għoti permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 jew 0.22 mikron

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jista' jkun fih ftit partikuli żgħar relatati mal-prodott translucidi jew bojod. L-għoti ta' PREVYMIS soluzzjoni dilwita dejjem jehtieg l-użu ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, irrispettivament minn jekk dawn il-partikuli relatati mal-prodott ikunux viżibbli fil-kunjett jew fis-soluzzjoni dilwita.

Preparazzjoni

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi dilwit qabel l-użu ġol-vini. L-istruzzjonijiet tal-preparazzjoni u tal-għoti huma l-istess għal kull waħda mid-dożi.

- Qabel id-dilwizzjoni, spezzjona l-kontenut tal-kunjetti għal skulurazzjoni u materja partikolata. PREVYMIS konċentrat għall-infużjoni huwa soluzzjoni ċara ta' bla kulur u jista' jkun fih ffit partikuli żgħar relatati mal-prodott translucidi jew bojod.
- Tużax il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew ikun fiha materja għajr ffit partikuli żgħar translucidi jew bojod.
- Tużax PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni b'boroż u materjali ta' sett tal-infużjoni ġol-vini li fihom polyurethane jew il-plastifikant diethylhexyl phthalate (DEHP). Il-materjali li m'għandhomx ftalati ma jkollhomx ukoll id-DEHP.
- Thawwad il-kunjett PREVYMIS.
- Żid kunjett ta' doża waħda ta' (jew 12 mL (doża ta' 240 mg) jew 24 mL (doża ta' 480 mg)) ta' PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma' borża ġol-vini mimlija għal-lest ta' 250 mL li jkun fiha jew 0.9 % sodium chloride jew 5 % dextrose, u hawwad is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni bil-mod. Thawdux.
- Ladarba tiġi dilwita, is-soluzzjoni ta' PREVYMIS tkun ċara, u tvarja minn bla kulur għal safra. Il-varjazzjonijiet tal-kulur f'din il-firxa ma jaffettwawx il-kwalità tal-prodott. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi spezzjonata għal materja partikolata u skulurazzjoni qabel l-għoti. Armi jekk is-soluzzjoni dilwita tkun imċajpra, skulurata, jew ikun fiha materja għajr ffit partikuli żgħar translucidi jew bojod. Jekk jiżdid kunjett ma' borża dilwenti IV ta' 250 mL, il-meded tal-konċentrazzjoni finali ta' letermovir ikunu 0.9 mg/mL (għal doża ta' 240 mg) u 1.8 mg/mL (għal doża ta' 480 mg).

Għoti

- Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron.
- Tagħtix is-soluzzjoni dilwita permezz ta' filtru għajr filtru tal-pajp tad-dripp ta' PES sterili ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron.
- Aġhti bhala infużjoni ġol-vini biss. Tagħtix bhala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

- Wara d-dilwizzjoni, agħti PREVYMIS permezz ta' infużjoni ġol-vini permezz ta' katerer periferali jew venuż ċentrali billi tuża ħin totali ta' madwar 60 minuta. Agħti l-kontenut kollu tal-borża ġol-vini.

Soluzzjonijiet intravenużi u prodotti mediċinali oħra kompatibbli

- PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa kompatibbli ma' soluzzjonijiet ta' 0.9 % sodium chloride u 5 % dextrose.
- Il-prodotti mediċinali kompatibbli huma mniżżlin hawn taħt.
- Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija hawn taħt.
- PREVYMIS m'għandux jingħata permezz tal-istess linja ġol-vini (jew kannula) ma' prodotti mediċinali oħra u kombinazzjonijiet dilwenti ħlief dawk imniżżlin hawn taħt.

Lista ta' prodotti mediċinali kompatibbli meta PREVYMIS u prodotti mediċinali* jiġu ppreparati f'0.9% sodium chloride

- | | |
|--------------------------------------|------------------------|
| • Ampicillin sodium | • Fluconazole |
| • Ampicillin sodium/Sulbactam sodium | • Insulina tal-bniedem |
| • Anti-thymocyte globulin | • Methotrexate |
| • Caspofungin | • Micafungin |
| • Daptomycin | |
| • Fentanyl citrate | |

*Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni biex tikkonferma l-kompatibbiltà tal-għoti flimkien simultanju.

Lista ta' prodotti mediċinali kompatibbli meta PREVYMIS u prodotti mediċinali* jiġu ppreparati f'5 % dextrose

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Amphotericin B (kumpless ta' lipidi) [†] | • Hydrocortisone sodium succinate |
| • Anidulafungin | • Morphine sulfate |
| • Cefazolin sodium | • Norepinephrine bitartrate |
| • Ceftaroline | • Pantoprazole sodium |
| • Ceftriaxone sodium | • Potassium chloride |
| • Doripenem | • Potassium phosphate |
| • Famotidine | • Tacrolimus |
| • Folic acid | • Telavancin |
| • Ganciclovir sodium | • Tigecycline |

*Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni biex tikkonferma l-kompatibbiltà ta' għoti flimkien simultanju.

[†]Amphotericin B (kumpless ta' lipidi) huwa kompatibbli ma' PREVYMIS. Madankollu, Amphotericin B (liposomal) huwa inkompatibbli (ara sezzjoni 6.2).

Boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni

PREVYMIS huwa kompatibbli mal-boroż intravenużi u materjali tas-sett tal-infużjoni li ġejjin. Kwalunkwe borża intravenuża jew materjal tas-sett tal-infużjoni mhux imniżżel hawn taħt m'għandux jintuża.

Materjali tal-borża intravenuża

Polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA) and polyolefin (polypropylene and polyethylene)

Materjali tas-sett tal-infużjoni

PVC, polyethylene (PE), polybutadiene (PBD), silicone rubber (SR), styrene-butadiene copolymer (SBC), styrene-butadiene-styrene copolymer (SBS), polystyrene (PS)

Plastifikanti

Tris (2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM), butyl benzyl phthalate (BBP)

Katereri

Radiopaque polyurethane

Prodotti medicinali inkompatibbli

PREVYMIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa inkompatibbli fiżikament ma' amiodarone hydrochloride, amphotericin B (liposomal), aztreonam, cefepime hydrochloride, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem hydrochloride, filgrastim, gentamicin sulfate, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycophenolate mofetil hydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Boroż tal-użu ġol-vini u materjali tas-sett tal-infużjoni inkompatibbli

PREVYMIS huwa inkompatibbli ma' tubu tas-sett tal-għoti tal-użu ġol-vini li fih plastifikanti ta' diethylhexyl phthalate (DEHP) u polyurethane.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.