

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Bkz. Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREVYMIS 240 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 240 mg letermovir içerir.

Yardımcı maddeler:

4 mg laktoz (monohidrat olarak, geniş getiren hayvanlardan (inek) elde edilmiş)

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, oval şekilli, 16,51 mm x 8,51 mm çaplarında, bir tarafı “591” ve diğer tarafı firma logosu baskılı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PREVYMIS, CMV-seropozitif [R+] olan ve allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) olan erişkinlerde sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonunun ve hastalığının profilaksisinde endikedir.

Antiviral ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

PREVYMIS ayrıca 480 mg tablet ve infüzyonluk konsantre çözelti olarak da mevcuttur (240 mg ve 480 mg).

PREVYMIS tabletleri ve infüzyonluk konsantre çözelti hekimin takdirine göre birbiriyle değiştirilerek kullanılabilir ve doz ayarlaması gerekmemektedir.

PREVYMIS'in önerilen dozu günde bir kez 480 mg tablettir.

PREVYMIS, HKHT'den sonra başlatılmalıdır. PREVYMIS transplantasyon gününde başlatılabilir ama transplantasyondan itibaren 28 günden fazla geçiyse başlatılmamalıdır. PREVYMIS greft uygulamasından önce veya sonra başlatılabilir. PREVYMIS transplantasyondan sonraki 100 gün boyunca sürdürülmelidir.

Klinik çalışmalarda letermovirin 100 günden daha uzun sürelerde kullanımının güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Transplantasyondan itibaren 100 gün geçtikten sonra yapılacak uzun süreli letermovir profilaksisi, geç CMV reaktivasyonu riski yüksek olan bazı hastalarda yararlı olabilir (bkz. Bölüm 5.1). Letermovir profilaksisinin 100 günden daha uzun süre kullanımı için, yarar-risk dengesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Doz ayarlaması

Eğer PREVYMIS siklosporinle birlikte uygulanıyorsa, PREVYMIS dozu günde bir kez 240 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

- Eğer siklosporin PREVYMIS'ten sonra başlatılırsa, bir sonraki PREVYMIS dozu günde bir kez 240 mg'a düşürülmelidir.
- Eğer PREVYMIS başlatıldıktan sonra siklosporin bırakılırsa, bir sonraki PREVYMIS dozu günde bir kez 480 mg'a yükseltilmelidir.
- Eğer yüksek siklosporin düzeyleri nedeniyle siklosporin dozu geçici olarak durdurulursa, PREVYMIS için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Dozun kaçırılması

Hastaları, bir PREVYMIS dozunu kaçırmaları durumunda, hatırlar hatırlamaz almaları gerektiği konusunda bilgilendiriniz. Eğer bir sonraki dozun alım zamanına kadar hatırlamazlarsa, unutulmuş dozu almadan, normal programa dönmeleri gerekmektedir. Hastalar bir sonraki doz olarak çift doz almamalı veya reçete edilenden daha fazla doz almamalıdır.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

Tablet bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte veya yemekten ayrı olarak alınabilir. Tablet bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda PREVYMIS doz ayarlaması önerilmemektedir. Diyalize alan veya almayan son dönem karaciğer hastalığı (SDKH) olan hastalarda doz önerisi yapılamamaktadır. SDKH hastalarında etkililik ve güvenlilik kanıtlanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) ila orta dereceli (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği için PREVYMIS doz ayarlaması gerekmemektedir. PREVYMIS şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Kombine karaciğer ve böbrek yetmezliği:

PREVYMIS, orta dereceli karaciğer yetmezliğiyle birlikte orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PREVYMIS'in 18 yaşından küçük hastalardaki güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

PREVYMIS için yaşa göre doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Pimozid ile eş zamanlı uygulama (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Ergot alkaloidleri ile eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

St. John’s wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) ile eş zamanlı uygulama (bkz. bölüm 4.5).

Letermovirin siklosporin ile birlikte uygulanması:

Dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin veya pitavastatin ile eş zamanlı kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CMV DNA takibi

Letermovirin güvenliliği ve etkililiği, profilaksi başlanmadan önce yapılan CMV DNA testinin sonucu negatif olan hastalarda gösterilmiştir. CMV DNA transplantasyondan sonra 14. haftaya kadar haftada bir kez ve 24. haftaya kadar iki haftada bir izlenmiştir. Klinik yönden anlamlı CMV DNAemi veya CMV hastalığı olan vakalarda letermovir profilaksisi durdurulmuş ve standart bakım olarak pre-emptif terapi (PET) veya tedavi başlatılmıştır. Letermovir profilaksisi başlatılan ve başlangıçtaki CMV DNA testi sonradan pozitif olan hastalarda, PET kriterleri karşılanmamışsa profilaksiye devam edilebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Tıbbi ürün etkileşimleri nedeniyle advers reaksiyonlar veya terapötik etkide düşüş riski

PREVYMIS'in bazı tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı, bilinen veya potansiyel önemli tıbbi ürün etkileşimlerine neden olabilir ve bunlar da aşağıdakilere yol açabilir:

- birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin veya letermovirin maruziyetinde artış nedeniyle olasılıkla klinik açıdan anlamlı advers reaksiyonlar
- birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüş olması ve bunun da birlikte kullanılan tıbbi ürünün terapötik etkisinde düşüşe neden olabilmesi.

Doz önerileri dahil olmak üzere, bu bilinen ve potansiyel önemli tıbbi ürün etkileşimlerinin önlenmesi veya yönetimiyle ilgili adımlar için Tablo 1’e bakınız (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

İlaç etkileşimleri

PREVYMIS, terapötik aralıkları dar olan CYP3A substratı tıbbi ürünlerle (örn. alfentanil, fentanil ve kinidin) birlikte dikkatli kullanılmalıdır; bunların birlikte uygulanması, CYP3A substratlarının plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. CYP3A substratlarıyla birlikte kullanımda yakın izlem ve/veya doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Letermovire başlandıktan ve letermovir kesildikten sonra (bkz. Bölüm 4.5) ve bunun yanısıra, letermovirin uygulama yolu değiştirildikten sonraki ilk 2 haftada siklosporin, takrolimus ve sirolimus izleminin artırılması genellikle önerilmektedir.

Letermovir, enzimlerin ve taşıyıcıların orta düzeydeki bir indükleyicisidir. İndüksiyon, metabolize edilen ve taşınan bazı tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle vorikonazol için terapötik ilaç takibi (TİT) önerilir.

Dabigatranın etkililiğinde azalma riski nedeniyle dabigatranın eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Letermovir, OATP1B1/3 ile taşınan tıbbi ürünlerin (örneğin statinlerin pek çoğu) plazma konsantrasyonlarını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Tablo 1).

Yardımcı maddeler

PREVYMIS laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği, veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farklı letermovir tedavi rejimleri arasında maruz kalım bakımından farklar hakkında genel açıklama

- Kullanılan doz rejimine bağlı olarak, tahmini letermovir plazma maruz kalımı farklılaşmaktadır (bkz. Tablo 4). Dolayısıyla, letermovir ile ilaç etkileşimlerinin klinik sonuçları hangi letermovir rejiminin kullanıldığına ve letermovirin siklosporin ile kombine kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak değişecektir.

-Siklosporin ile letermovir kombinasyonu, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünler üzerinde tek başına letermovire kıyasla daha belirgin veya ilave etkilere yol açabilir (bkz. Tablo 1).

Diğer tıbbi ürünlerin letermovir üzerindeki etkileri

Letermovirin *in vivo* eliminasyon yolları safra yoluyla atılım ve glukuronidasyondur. Bu yolların relatif önemi bilinmemektedir. Her iki eliminasyon yolağı hepatik alım taşıyıcıları OATP1B1/3 yoluyla hepatosite aktif alımı içerir. Hepatosite alımdan sonra, UGT1A1 ve UGT1A3 letermovirin glukuronidasyonuna aracılık eder. Ayrıca letermovir karaciğerde ve barsakta P-gp ve BCRP'nin aracılık ettiği dışa atıma maruz kalıyor gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

İlaç metabolize eden enzimlerin veya taşıyıcıların indükleyicileri

PREVYMIS'in (siklosporin ile birlikte veya siklosporin olmadan) taşıyıcıları (örn., P-gp) ve/veya enzimleri (örn., UGT'ler) güçlü ve orta düzeyde indükleyen ilaçlarla eş zamanlı uygulanması subterapötik letermovir maruz kalımına yol açabilir (bkz. Tablo 1).

-Güçlü indükleyicilere örnekler rifampisin, fenitoin, karbamazepin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron), rifabutin ve fenobarbitaldir.

-Orta düzeyde indükleyicilere örnekler tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz ve etravirindir.

Rifampisinin eş zamanlı uygulanması letermovirin plazma konsantrasyonlarında başlangıçta klinik yönden önemli olmayan artışa yol açmış (OATP1B1/3 ve/veya P-gp inhibisyonu nedeniyle) ve ardından rifampisinin birlikte uygulanmasına devam edilmesiyle letermovirin plazma konsantrasyonlarında klinik yönden anlamlı azalmalar olmuştur (P-gp/UGT indüksiyonu nedeniyle) (bkz. Tablo 1).

Siklosporin ile birlikte uygulandığında diğer ürünlerin letermovir üzerindeki ilave önemli etkileri

OATP1B1 veya OATP1B3 inhibitörleri

PREVYMIS'in OATP1B1/3 taşıyıcıların inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması letermovirin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Eğer PREVYMIS siklosporin (güçlü bir OATP1B1/3 inhibitörü) ile eş zamanlı uygulanırsa, PREVYMIS'in önerilen dozu günde bir kez 240 mg'dır (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.2 ve 5.2). Siklosporin ile birlikte uygulanan letermovire diğer OATP1B1/3 inhibitörleri eklendiğinde dikkatli olunması önerilir.

- OATP1B1 inhibitörlerine örnekler gemfibrozil, eritromisin, klaritromisin ve birçok proteaz inhibitörüdür (atazanavir, simeprevir).

P-gp/BCRP İnhibitörleri

In vitro sonuçlar letermovirin P-gp/BCRP'nin bir substratı olduğunu göstermektedir. İtrakonazol ile P-gp/BCRP inhibisyonuna bağlı olarak letermovir plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkan değişiklikler klinik yönden anlamlı değildir.

Letermovirin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Esas olarak metabolizma yoluyla atılan veya aktif taşımadan etkilenen tıbbi ürünler

Letermovir, enzimlerin ve taşıyıcıların *in vivo* genel bir indükleyicisidir. Aynı zamanda belirli bir enzim veya taşıyıcı da inhibe olmadığı sürece (bkz. aşağı) indüksiyon beklenebilir. Bu nedenle letermovir, eş zamanlı uygulanan ve metabolize edilerek veya aktif transport ile eliminasyona uğrayan tıbbi ürünlerin plazma maruziyetinde ve etkililiğinde potansiyel azalmaya neden olabilir.

İndüksiyon etkisinin büyüklüğü letermovirin uygulama yoluna ve siklosporinin eş zamanlı kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak değişir. Tam indüksiyon etkisi 10-14 gün letermovir tedavisinden sonra beklenebilir. Etkilenen spesifik tıbbi ürünün kararlı duruma erişmesi için gereken süre de plazma konsantrasyonları üzerinde tam etkiye ulaşmak için gereken zamanı etkileyecektir.

Letermovir *in vivo* önemli konsantrasyonlarda CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 ve OAT3'ün *in vitro* inhibitörüdür. CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 ve ayrıca CYP2C19 üzerindeki net etkiyi araştıran *in vivo* çalışmalar mevcuttur. Listelenen diğer enzimler ve taşıyıcılar üzerindeki net *in vivo* etki bilinmemektedir. Detaylı bilgi aşağıda sunulmaktadır.

Letermovirin piperasilin/tazobaktam, amfoterisin B ve mikafunginin maruz kalımını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Letermovir ile bu tıbbi ürünler arasındaki potansiyel etkileşim araştırılmamıştır. İndüksiyon nedeniyle maruz kalımda azalma riski teorik olarak mevcuttur ancak etkinin büyüklüğü ve klinik önemi şu an için bilinmemektedir.

CYP3A ile metabolize edilen tıbbi ürünler

Letermovir CYP3A'nın *in vivo* orta düzeyde bir inhibitörüdür. PREVYMIS'in oral midazolam (bir CYP3A substratı) ile eş zamanlı uygulanması midazolamın plazma konsantrasyonlarında 2-3 kat artışla sonuçlanır. PREVYMIS'in eş zamanlı uygulanması birlikte uygulanan CYP3A substratlarının plazma konsantrasyonlarında klinik yönden önemli artışlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

-Bu tip tıbbi ürünlere örnekler belirli immün supresifler (örn., siklosporin, takrolimus, sirolimus), HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ve amiodaronundur (bkz. Tablo 1). Pimozid ve ergot alkaloidleri kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

CYP3A üzerindeki inhibitör etkinin büyüklüğü letermovirin uygulama yoluna ve siklosporinin eş zamanlı kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak değişir.

Zamana bağlı inhibisyon ve eş zamanlı indüksiyon nedeniyle, net enzim inhibitör etkisine 10-14 gün geçmeden ulaşamayabilir. Etkilenen spesifik tıbbi ürünün kararlı duruma erişmesi için gereken süre de plazma konsantrasyonları üzerinde tam etkiye ulaşmak için gereken zamanı etkileyecektir.

Tedaviye son verildiğinde, inhibitör etkinin ortadan kalkması 10-14 gün sürer. Eğer takip yapılacaksa takibin letermovire başladıktan ve letermovir kesildikten sonra (bkz. Bölüm 4.4) ve bunun yanı sıra, letermovirin uygulama yolu değiştirildikten sonra ilk 2 haftada yapılması önerilir.

OATP1B1/3 ile taşınan tıbbi ürünler

Letermovir OATP1B1/3 taşıyıcıların bir inhibitörüdür. PREVYMIS'in uygulanması, OATP1B1/3 substratları olan, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında klinik yönden önemli artışla sonuçlanabilir.

-Bu tip tıbbi ürünlere örnekler HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri, feksofenadin, repaglinid ve gliburiddir (bkz. Tablo 1). Siklosporin olmaksızın uygulanan letermovir rejimiyle karşılaştırıldığında, etki oral letermovire kıyasla intravenöz letermovirden sonra daha belirgin görülür.

OATP1B1/3 inhibisyonunun birlikte uygulanan tıbbi ürünler üzerindeki etkisinin büyüklüğü, PREVYMIS siklosporin (güçlü bir OATP1B1/3 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında muhtemelen daha fazladır. Bir OATP1B1/3 substratıyla tedavi sırasında letermovir rejimi değiştirilirken bunun dikkate alınması gerekir.

CYP2C9 ve/veya CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünler

PREVYMIS'in vorikonazol (bir CYP2C19 substratı) ile birlikte uygulanması vorikonazolün plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmaya yol açar ve bu letermovirin CYP2C19'un bir indükleyicisi olduğunu gösterir. Muhtemelen CYP2C9 da indüklenir. Letermovir, CYP2C9 ve/veya CYP2C19 substratlarının maruz kalımını azaltma potansiyeline sahiptir ve subterapötik düzeylere neden olabilir.

- Bu tip tıbbi ürünlere örnekler varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin ve tolbutamiddir (bkz. Tablo 1).

Etkinin siklosporin ile birlikte veya siklosporin olmaksızın uygulanan intravenöz letermovire veya siklosporin ile birlikte uygulanan oral letermovire kıyasla siklosporin olmaksızın uygulanan oral letermovir ile daha az belirgin olması beklenmektedir. Bir CYP2C9 veya CYP2C19 substratıyla tedavi sırasında letermovir rejimi değiştirilirken bunun dikkate alınması gerekir. Etkileşimin zaman içindeki seyirleri hakkında, yukarıda indüksiyonla ilgili olarak verilen genel bilgiye de bakınız.

CYP2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünler

Letermovir CYP2C8'i *in vitro* inhibe eder ancak induksiyon potansiyeli nedeniyle CYP2C8'i de indükleyebilir. Net *in vivo* etki bilinmemektedir.

- Esas olarak CYP2C8 ile atılan tıbbi ürüne bir örnek repagliniddir (bkz. Tablo 1). Siklosporin ile birlikte veya siklosporin olmaksızın uygulanan letermovir ile repaglinidin eş zamanlı kullanımı önerilmez.

Barsakta P-gp ile taşınan tıbbi ürünler

Letermovir barsaktaki P-gp'nin bir indükleyicisidir. PREVYMIS'in uygulanması, barsakta önemli ölçüde P-gp ile taşınan dabigatran ve sofosbuvir gibi eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında klinik yönden anlamlı azalmaya yol açabilir.

CYP2B6 ve UGT1A1 ile metabolize edilen veya BCRP veya OATP2B1 ile taşınan tıbbi ürünler

Letermovir *in vivo* genel bir indükleyicidir ancak CYP2B6, UGT1A1, BCRP ve OATP2B1'i de *in vitro* inhibe ettiği gözlenmiştir. Net *in vivo* etki bilinmemektedir. Dolayısıyla bu enzimlerin veya taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları letermovir ile birlikte uygulama sırasında artabilir veya azalabilir. İlave takip önerilebilir; bu tip tıbbi ürünlerin reçeteleme bilgisine başvurunuz.

- CYP2B6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlere örnek bupropiondur
- UGT1A1 ile metabolize edilen tıbbi ürünlere örnekler raltegravir ve dolutegravirdir.
- BCRP ile taşınan tıbbi ürünlere örnekler rosuvastatin ve sulfasalazindir.
- OATP2B1 ile taşınan tıbbi ürüne bir örnek seliprololdür.

Renal taşıyıcı OAT3 ile taşınan tıbbi ürünler

In vitro veriler letermovirin OAT3'ün bir inhibitörü olduğunu göstermektedir; dolayısıyla, letermovir OAT3'ün *in vivo* inhibitörü olabilir. OAT3 ile taşınan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir.

- OAT3 ile taşınan tıbbi ürünlere örnekler siprofloksasin, tenofovir, imipenem ve silastindir.

Genel bilgi

PREVYMIS tedavisi nedeniyle eş zamanlı tıbbi ürünlerin dozunda ayarlamalar yapılırsa, PREVYMIS tedavisi tamamlandıktan sonra dozlar tekrar ayarlanmalıdır. Letermovirin veya immün supresifin uygulama yolu değiştirildiğinde de doz ayarlaması gerekebilir.

Tablo 1 belgelenmiş veya potansiyel olarak klinik yönden anlamlı tıbbi ürün etkileşimlerinin bir listesini sunmaktadır. Açıklanan tıbbi ürün etkileşimleri PREVYMIS ile yürütülen klinik çalışmalara dayanmaktadır veya PREVYMIS ile birlikte ortaya çıkabileceği öngörülen tıbbi ürün etkileşimleridir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 5.1 ve 5.2).

Tablo 1: Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve doz önerileri. Tablonun bütün ilaç etkileşimlerini kapsamadığını ancak klinik yönden önemli etkileşimlerin örneklerini sunduğunu dikkate alınız. Ayrıca, ilaç-ilaç etkileşimlerine dair yukarıdaki genel bilgiye de bakınız.

Aksi belirtilmedikçe, etkileşim çalışmaları siklosporin yokluğunda oral letermovir ile yürütülmüştür. Etkileşim potansiyelinin ve klinik sonuçların, letermovirin oral veya intravenöz yolla uygulanmasına ve siklosporinin eş zamanlı kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak farklı olabileceğini lütfen göz önüne alınız. Uygulama

yolu değiştirildiğinde veya immün supresif değiştirildiğinde, eş zamanlı uygulamaya ilişkin öneriye tekrar başvurulmalıdır.

| Eş zamanlı uygulanan tıbbi ürün | Konsantrasyon üzerindeki etki [†] EAA, C _{maks} için ortalama oran (%90 güven aralığı) (muhtemel etki mekanizması) | PREVYMIS ile eş zamanlı uygulamaya ilişkin öneri |
|---|---|--|
| Antibiyotikler | | |
| nafsilin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Nafsilin letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS ile nafsilin birlikte uygulanması önerilmez. |
| Antifungaller | | |
| flukonazol (400 mg tek doz)/ letermovir (480 mg tek doz) | ↔flukonazol EAA 1,03 (0,99, 1,08) C _{maks} 0,95 (0,92, 0,99) ↔letermovir EAA 1,11 (1,01, 1,23) C _{maks} 1,06 (0,93, 1,21) Kararlı durumda etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔flukonazol ↔letermovir | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| itrakonazol (günde bir kez 200 mg PO)/letermovir (günde bir kez 480 mg PO) | ↔ itrakonazol EAA 0,76 (0,71, 0,81) C _{maks} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir EAA 1,33 (1,17, 1,51) C _{maks} 1,21 (1,05, 1,39) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| posakonazol [‡] (300 mg tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↔ posakonazol EAA 0,98 (0,82, 1,17) C _{maks} 1,11 (0,95, 1,29) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| vorikonazol [‡] (günde iki kez 200 mg)/letermovir (480 mg/gün) | ↓ vorikonazol EAA 0,56 (0,51, 0,62) C _{maks} 0,61 (0,53, 0,71) (CYP2C9/19 indüksiyonu) | Eğer eş zamanlı uygulama gerekirse, vorikonazol için TİT letermovire başladıktan veya letermovir kesildikten sonra ve bunun yanısıra letermovir veya immün supresifin uygulama yolu değiştirildikten sonra ilk 2 haftada önerilir. |

| Antimikobakteriyeller | | |
|--|---|---|
| rifabutin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Rifabutin letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS ile rifabutinin birlikte uygulanması önerilmez. |
| rifampisin (600 mg tek doz PO) /letermovir (480 mg tek doz PO) | ↔letermovir EAA 2,03 (1,84, 2,26) C _{maks} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (OATP1B1/3 ve/veya P-gp inhibisyonu) | Rifampisin'in çoklu dozları letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltır. PREVYMIS'in rifampisin ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| (600 mg tek doz IV) /letermovir (480 mg tek doz PO) | ↔letermovir EAA 1,58 (1,38, 1,81) C _{maks} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (OATP1B1/3 ve/veya P-gp inhibisyonu) | |
| (600 mg günde bir kez PO) /letermovir (480 mg günde bir kez PO) | ↓letermovir EAA 0,81 (0,67, 0,98) C _{maks} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (OATP1B1/3 ve/veya P-gp inhibisyonu ve P-gp/UGT indüksiyonunun toplamı) | |
| (600 mg günde bir kez PO) (rifampisinden 24 saat sonra) [§] / letermovir (480 mg günde bir kez PO) | ↓letermovir EAA 0,15 (0,13, 0,17) C _{maks} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (P-gp/UGT indüksiyonu) | |
| Antipsikotikler | | |
| tioridazin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Tioridazin letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in tioridazin ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| Endotelin antagonistleri | | |
| bosentan | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Bosentan letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in bosentan ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| Antiviraller | | |
| asiklovir [‡] (400 mg tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↔ asiklovir EAA 1,02 (0,87, 1,2) C _{maks} 0,82 (0,71, 0,93) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |

| | | |
|--|---|--|
| valasiklovir | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔valasiklovir | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| Bitkisel ürünler | | |
| St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> , sarı kantaron) | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT induksiyonu) | Sarı kantaron letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in sarı kantaron ile birlikte uygulanması kontrendikedir. |
| HIV tıbbi ürünleri | | |
| efavirenz | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT induksiyonu) ↑veya ↓efavirenz (CYP2B6 inhibisyonu veya induksiyonu) | Efavirenz letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in efavirenz ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT induksiyonu) | Bu antiviraller letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in bu antiviraller ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| HMG-KoA redüktaz inhibitörleri | | |
| atorvastatin [‡] (20 mg tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↑ atorvastatin EAA 3,29 (2,84, 3,82) C _{maks} 2,17 (1,76, 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 inhibisyonu) | Statin ile ilişkili advers olaylar (miyopati gibi) yakından izlenmelidir. PREVYMIS ile birlikte uygulandığında atorvastatin dozu günde 20 mg'ı aşmamalıdır [#] . Çalışılmamasına karşın, PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulandığında, atorvastatin plazma konsantrasyonlarında artış büyüklüğünün tek başına PREVYMIS ile uygulamaya kıyasla daha fazla olması beklenmektedir. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken atorvastatin kontrendikedir. |
| simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (CYP3A, OATP1B1/3 inhibisyonu) | Letermovir bu statinlerin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırabilir. Tek başına PREVYMIS ile eş zamanlı uygulama önerilmez. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken, bu statinlerin kullanımı kontrendikedir. |

| | | |
|--|--|---|
| fluvastatin, pravastatin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (OATP1B1/3 ve/veya BCRP inhibisyonu) | Letermovir statin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. PREVYMIS bu statinler ile birlikte uygulandığında statin dozunun düşürülmesi gerekebilir#. Statin ile ilişkili advers olaylar (miyopati gibi) yakından izlenmelidir. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken pravastatin önerilmez, fluvastatin için ise doz azaltımı gerekebilir#. Statin ile ilişkili advers olaylar (miyopati gibi) yakından izlenmelidir. |
| İmmün supresifler | | |
| siklosporin (50 mg tek doz)/ letermovir (240 mg/gün) | ↑ siklosporin EAA 1,66 (1,51, 1,82) C _{maks} 1,08 (0,97, 1,19) (CYP3A inhibisyonu) | PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken PREVYMIS dozu günde bir kez 240 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). |
| siklosporin (200 mg tek doz)/ letermovir (240 mg/gün) | ↑ letermovir EAA 2,11 (1,97, 2,26) C _{maks} 1,48 (1,33, 1,65) (OATP1B1/3 inhibisyonu) | Tedavi sırasında, PREVYMIS'in uygulama yolu değiştirilirken ve PREVYMIS kesilirken siklosporinin tam kan konsantrasyonları sık aralıklarla takip edilmeli ve siklosporin dozu buna göre ayarlanmalıdır#. |
| mikofenolat mofetil (1 g tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↔mikofenolik asit EAA 1,08 (0,97, 1,20) C _{maks} 0,96 (0,82, 1,12) ↔letermovir EAA 1,18 (1,04, 1,32) C _{maks} 1,11 (0,92, 1,34) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| sirolimus‡ (2 mg tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↑ sirolimus EAA 3,40 (3,01, 3,85) C _{maks} 2,76 (2,48, 3,06) (CYP3A inhibisyonu) Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ letermovir | Tedavi sırasında, PREVYMIS'in uygulama yolu değiştirilirken ve PREVYMIS kesilirken sirolimusun tam kan konsantrasyonları sık aralıklarla takip edilmeli ve sirolimus dozu buna göre ayarlanmalıdır#. PREVYMIS ile siklosporinin birlikte uygulanması başlatılırken veya sonlandırılırken sirolimus konsantrasyonlarının sık aralıklarla izlenmesi önerilir. |

| | | |
|---|---|---|
| | | PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken, sirolimusun siklosporin ile birlikte kullanımına dair spesifik doz önerileri için aynı zamanda sirolimusun reçeteleme bilgisine de başvurunuz. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulandığında sirolimus konsantrasyonlarında artışın büyüklüğü tek başına PREVYMIS ile uygulanmasına göre daha fazladır. |
| takrolimus (5 mg tek doz)/ letermovir (480 mg/gün) | ↑ takrolimus EAA 2,42 (2,04, 2,88) C _{maks} 1,57 (1,32, 1,86) (CYP3A inhibisyonu) | Tedavi sırasında, PREVYMIS'in uygulama yolu değiştirilirken ve PREVYMIS kesilirken takrolimusun tam kan konsantrasyonları sık aralıklarla takip edilmeli ve takrolimus dozu buna göre ayarlanmalıdır [#] . |
| takrolimus (5 mg tek doz)/ letermovir (günde iki kez 80 mg) | ↔ letermovir EAA 1,02 (0,97, 1,07) C _{maks} 0,92 (0,84, 1) | |
| Oral kontraseptifler | | |
| etinil östradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) tek doz/ letermovir (480 mg/gün) | ↔EE EAA 1,42 (1,32, 1,52) C _{maks} 0,89 (0,83, 0,96) ↔LNG EAA 1,36 (1,30, 1,43) C _{maks} 0,95 (0,86, 1,04) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| Sistemik etkili diğer oral kontraseptif steroidler | Kontraseptif steroidlerin riski | Letermovir diğer oral kontraseptif steroidlerin plazma konsantrasyonlarını azaltarak onların etkililiğini değiştirebilir. Bir oral kontraseptifin yeterli kontraseptif etkisini garantilemek için EE ve LNG içeren ürünler seçilmelidir. |
| Antidiyabetik tıbbi ürünler | | |
| repaglinid | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ veya ↓ repaglinid (CYP2C8 indüksiyonu, CYP2C8 ve OATP1B inhibisyonu) | Letermovir repaglinidin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir veya azaltabilir. (Net etki bilinmemektedir). Eş zamanlı kullanım önerilmez. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulandığında, siklosporinden kaynaklanan ilave OATP1B inhibisyonu nedeniyle repaglinidin plazma konsantrasyonlarında artış |

| | | |
|--|---|--|
| | | beklenir. Eş zamanlı kullanım önerilmez#. |
| gliburid | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑gliburid (OATP1B1/3 inhibisyonu CYP3A inhibisyonu, CYP2C9 indüksiyonu) | Letermovir gliburidin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Letermovire başlandıktan veya letermovir kesildikten sonra ve bunun yanısıra letermovirin uygulama yolu değiştirildikten sonra ilk 2 haftada glukoz konsantrasyonlarının sık aralıklarla izlenmesi önerilir. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulandığında, spesifik dozaj önerileri için gliburidin reçeteleme bilgisine de başvurunuz. |
| Antiepileptik tıbbi ürünler (ayrıca bkz. genel bilgi) | | |
| karbamazepin, fenobarbital | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Karbamazepin veya fenobarbital letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Karbamazepin veya fenobarbital ile PREVYMIS'in birlikte uygulanması önerilmez. |
| fenitoin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓fenitoin (CYP2C9/19 indüksiyonu) ↓letermovir konsantrasyonlarında | Fenitoin letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Letermovir fenitoinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Fenitoinin PREVYMIS ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| Oral antikoagülanlar | | |
| varfarin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓varfarin (CYP2C9 indüksiyonu) | Letermovir varfarinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Varfarin PREVYMIS tedavisiyle birlikte uygulanırken Uluslararası Normalize Oran (INR) sık aralıklarla izlenmelidir#. Letermovire başlandıktan veya letermovir kesildikten sonra ve bunun yanısıra letermovir veya immün supresifin uygulama yolu |

| | | |
|--|---|--|
| | | değiştirildikten sonra ilk 2 haftada takip önerilir. |
| dabigatran | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓dabigatran (barsakta P-gp'nin induksiyonu) | Letermovir dabigatranın plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve dabigatranın etkililiğini azaltabilir. Etkililikte azalma riski nedeniyle eş zamanlı dabigatran kullanımından kaçınılmalıdır. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulanırken dabigatran kontrendikedir. |
| Sedatifler | | |
| midazolam (1 mg tek doz IV)/ letermovir (günde bir kez 240 mg PO) midazolam (2 mg tek doz PO) / letermovir (günde bir kez 240 mg PO) | ↑ midazolam IV: EAA 1,47 (1,37, 1,58) C _{maks} 1,05 (0,94, 1,17) PO: EAA 2,25 (2,04, 2,48) C _{maks} 1,72 (1,55, 1,92) (CYP3A inhibisyonu) | PREVYMIS midazolam ile birlikte uygulanırken solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon için yakın klinik takip yapılmalıdır. Midazolam dozunda ayarlama düşünülmelidir#. Oral midazolam klinik dozda letermovir ile birlikte uygulandığında midazolamın plazma konsantrasyonunda artış, incelenen letermovir dozuyla birlikte uygulamaya kıyasla daha fazla olabilir. |
| Opioid agonistleri | | |
| Örnekler: alfentanil, fentanil | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑CYP3A ile metabolize edilen opioidler (CYP3A inhibisyonu) | Eş zamanlı uygulama sırasında bu tıbbi ürünlerle ilişkili advers reaksiyonların sık aralıklarla izlenmesi önerilir. CYP3A ile metabolize edilen opioidlerin dozunda ayarlama gerekebilir# (bkz. Bölüm 4.4). Uygulama yolu değiştirilirken de takip önerilir. PREVYMIS siklosporin ile birlikte uygulandığında, CYP3A ile metabolize edilen opioidlerin plazma konsantrasyonlarında artışın büyüklüğü daha fazla olabilir. PREVYMIS siklosporin ve alfentanil veya fentanil ile birlikte uygulanırken solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon için yakın klinik takip yapılmalıdır. İlgili tıbbi ürünlerin |

| | | |
|---|---|--|
| | | reçeteleme bilgilerine başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4). |
| Anti-aritmik tıbbi ürünler | | |
| amiodaron | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑amiodaron (esas olarak CYP3A inhibisyonu ve CYP2C8 inhibisyonu veya indüksiyonu) | Letermovir amiodaronun plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Eş zamanlı uygulama sırasında amiodaron ile ilişkili advers reaksiyonların sık aralıklarla takibi önerilir. Amiodaron PREVYMIS ile birlikte uygulanırken amiodaron konsantrasyonları düzenli olarak izlenmelidir [#] . |
| kinidin | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑kinidin (CYP3A inhibisyonu) | Letermovir kinidinin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. PREVYMIS kinidin ile birlikte uygulanırken yakın klinik takip yapılmalıdır. İlgili reçeteleme bilgisine başvurunuz [#] . |
| Kardiyovasküler tıbbi ürünler | | |
| digoksin [†] (0,5 mg tek doz)/ letermovir (günde iki kez 240 mg) | ↔digoksin EAA 0,88 (0,8, 0,96) C _{maks} 0,75 (0,63, 0,89) (P-gp indüksiyonu) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| Proton pompa inhibitörleri | | |
| omeprazol | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓omeprazol (CYP2C19 indüksiyonu) Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ letermovir | Letermovir CYP2C19 substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir. |

| | | |
|--|--|---|
| pantoprazol | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ pantoprazol (muhtemelen CYP2C19'un indüksiyonu nedeniyle) Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ letermovir | Letermovir CYP2C19 substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir. |
| Uyanık kalmayı sağlayan ajanlar | | |
| modafinil | Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ letermovir (P-gp/UGT indüksiyonu) | Modafinil letermovirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. PREVYMIS'in modafinil ile birlikte uygulanması önerilmez. |
| <p>*Bu tablo tüm etkileşimleri kapsamaz. † ↓ =azalma, ↑ =artış ↔ =klinik yönden önemli değişiklik yok ‡ Letermovirin eş zamanlı uygulanan tıbbi ürün üzerindeki etkisini inceleyen tek yönlü etkileşim çalışması. § Bu veriler son rifampisin dozundan 24 saat sonra rifampisinin letermovir üzerindeki etkisine aittir. #İlgili reçeteleme bilgilerine başvurunuz.</p> | | |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Fertilité, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PREVYMIS gebelik döneminde ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan, çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlarda önerilmez.

Gebelik dönemi

PREVYMIS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebe kadınlarda letermovir kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PREVYMIS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Letermovirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler letermovirin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Yenidoğanlar/küçük bebeklere yönelik risk dışlanamamaktadır.

Emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin kadın açısından faydası dikkate alınarak emzirmeye son verilmesi veya PREVYMIS tedavisinin kesilmesi/tamamen bırakılması yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır. Geri dönüşsüz testiküler toksisite ve fertilitede bozulma erkek sıçanlarda gözlenmiş ancak erkek farelerde veya erkek maymunlarda gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PREVYMIS araç ve makine kullanma yeteneğini hafifçe etkileyebilir. Bazı hastalarda PREVYMIS tedavisi sırasında yorgunluk veya vertigo bildirmiştir. Bu etkiler hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

PREVYMIS'in güvenlilik değerlendirmesi transplantasyondan sonra 14 hafta boyunca PREVYMIS veya plasebo alan ve transplantasyondan 24 hafta sonrasına kadar güvenlilik takibi yapılan HKHT hastalarında yürütülen bir Faz 3 klinik çalışmayı (P001) esas almıştır (bkz. Bölüm 5.1).

PREVYMIS grubundaki hastaların en az %1'inde görülen ve plasebo grubuna göre sıklığı daha yüksek olan en yaygın advers reaksiyonlar şunlardır: bulantı (%7,2), diyare (%2,4) ve kusma (%1,9).

PREVYMIS'in bırakılmasına neden olan en sık raporlanan advers reaksiyonlar bulantı (%1,6), kusma (%0,8) ve abdominal ağrıdır (%0,5).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Aşağıdaki advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda PREVYMIS alan hastalarda tespit edilmiştir. Advers reaksiyonlar aşağıda sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 2: PREVYMIS ile tespit edilen advers reaksiyonlar

| Sıklık | Advers reaksiyon |
|---|------------------|
| Bağıışıklık sistemi hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Aşırı duyarlılık |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | |

| | |
|--|--|
| Yaygın olmayan | İştahta azalma |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Disguzi (Tat alma duyusunda bozukluk), baş ağrısı |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Vertigo |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Yaygın | Bulantı, diyare, kusma |
| Yaygın olmayan | Karın ağrısı |
| Hepatobiliyer hastalıklar | |
| Yaygın olmayan | Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Kas spazmları |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | Kan kreatinin artışı |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | |
| Yaygın olmayan | Halsizlik, periferik ödem |

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

İnsanlarda PREVYMIS doz aşımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Faz 1 klinik çalışmaları sırasında, 86 sağlıklı gönüllüye 14 güne kadar sürelerde 720 mg/gün ila 1440 mg/gün PREVYMIS aralığında dozlar verilmiştir. Advers reaksiyon profili, klinik doz olan 480 mg/gün ile benzerdir. PREVYMIS doz aşımının spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyonlar açısından izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin uygulanması önerilmektedir.

Diyalizin PREVYMIS'i sistemik dolaşımdan anlamlı bir düzeyde uzaklaştırıp uzaklaştırmadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiviral ilaçlar, doğrudan etkili antiviral ilaçlar
ATC kodu: J05AX18

Etki mekanizması

Leternovir, virüslerin DNA'sının kesilmesi ve paketlenmesi için gereken CMV DNA terminaz kompleksini inhibe eder. Leternovir, uygun birim uzunluktaki genomların oluşumunu etkiler ve viriyonun olgunlaşmasını engeller.

Antiviral aktivite

Letermovirin hücre kültürü enfeksiyon modelinde çeşitli klinik CMV izolatlarına karşı medyan EC₅₀ değeri 2,1 nM'dir (aralık = 0,7 nM ila 6,1 nM, n=74).

Viral direnç

Hücre kültüründe

CMV genleri UL51, UL56 ve UL89, CMV DNA terminaz alt birimlerini kodlamaktadır. Hücre kültüründe letermovire duyarlılığı düşük CMV mutantları seçilmiştir. pUL51 (P91S), pUL56 (C325F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ve pUL89 (N320H, D344E) süstitüsyon haritasını ifade eden rekombinant CMV mutantları için EC₅₀ değerleri vahşi tip referans virüsü için olanlardan 1,6 ila <10 kat daha yüksektir; bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir. pUL51 süstitüsyonunu A95V veya pUL56 süstitüsyonunu N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ve R369T'yi eksprese eden rekombinant CMV mutantları için EC₅₀ değerleri, vahşi tip referans virüsü için olanlardan 10- ila 9,300 kat daha yüksektir; bu süstitüsyonların bazıları klinik çalışmalarda profilaksi yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir (aşağıya bakınız).

Klinik çalışmalarda

131 HKHT alıcısında 84 güne kadar sürelerde 60, 120 veya 240 mg/gün letermovir veya plasebo uygulamasının incelendiği bir Faz 2b çalışmada, profilaksisi başarısız olan ve analiz için mevcut numuneleri bulunan 12 letermovir grubu hastasının numunelerinde, seçilen UL56 bölgesinde (aminoasitler 231 ila 369) bir DNA dizilim analizi yapılmıştır. Bir hastada (60 mg/gün alan) letermovire dirençli bir genotipik varyant (GV) (V236M) bulunmuştur.

Bir Faz 3 çalışmada (P001), Tam Analiz Seti popülasyonunda profilaksisi başarısız olan ve analiz için mevcut numuneleri bulunan 40 letermovir grubu hastasının numunelerinde, UL56 ve UL89 kodlama bölgelerinin tümünde DNA dizilimi analizi yapılmıştır. İki hastada letermovire dirençli GV görülmüştür, her ikisi de süstitüsyon ile pUL56'ya haritalanmıştır. Bir hasta V236M süstitüsyonuna sahipken diğeri E237G süstitüsyonuna sahiptir. Başlangıçta saptanabilir CMV DNA'sı olan (ve bu nedenle FAS popülasyonunda olmayan) ilave bir hasta ise letermovir kullanımını bıraktıktan sonra saptanan pUL56 süstitüsyonlarına, C325W ve R369T, sahiptir.

Çapraz direnç

Çapraz direnç, farklı etki mekanizmasına sahip olan tıbbi ürünlerle olası değildir. Letermovir, CMV DNA polimeraz inhibitörlerine (gansiklovir, sidofovir ve foskarnet) direnç kazandıran süstitüsyonlara sahip olan viral popülasyonlara karşı tamamen aktiftir. Bu DNA polimeraz inhibitörleri, letermovire direnç kazandıran süstitüsyonlara sahip olan viral popülasyonlara karşı tamamen aktiftir. Letermovire direnç gösteren süstitüsyonları olan bir rekombinant CMV suşları paneli, vahşi türe göre gulsiklovir duyarlılığında 2,1 kat azalmalık bir kazanımlı pUL56 E237G süstitüsyonlu bir rekombinant suş hariç, cidofovir, foskarnet ve gansiklovire tam olarak yatkındı.

Kardiyak elektrofizyoloji

38 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen, randomize, tek dozlu, plasebo ve aktif kontrollü (moksifloksasin 400 mg oral), 4 dönemli, çapraz geçişli bir QT çalışmasında, letermovirin 960 mg'a kadar intrevenöz dozlarının QTc aralığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Letermovir, 480 mg intravenöz dozundan yaklaşık 2 kat daha yüksek plazma

konsantrasyonlarına neden olan 960 mg'a kadar intravenöz dozlardan sonra, QTc aralığında klinik açıdan anlamlı bir uzamaya neden olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkin, CMV-seropozitif [R+] allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu alıcıları

Letermovir profilaksisini, CMV enfeksiyonunu veya CMV hastalığını önleyici bir strateji olarak değerlendirmek için, letermovirin etkililiği, erişkin allojenik HKHT'nin CMV-seropozitif alıcılarında [R +] çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada (P001) değerlendirilmiştir. Gönüllüler, siklosporin veya plasebo ile birlikte uygulandığında, günde 480 mg'dan 240 mg'a düşürülmüş dozda letermovir almak için randomize edilmiştir (2:1). Randomizasyon, araştırma merkezi ve çalışmaya giriş tarihinde CMV reaktivasyonu için risk (yüksek veya düşük) seviyesine göre sınıflara ayrılmıştır. Letermovir, HKHT'den (transplantasyon sonrası 0-28) sonra başlatılmıştır ve transplantasyon sonrası 14 hafta boyunca devam etmiştir. Letermovir oral ya da intravenöz olarak uygulanmıştır; letermovir dozu, uygulama yolundan bağımsız olarak aynıydı. Gönüllüler, transplantasyon sonrası 48 hafta boyunca devam eden takip ile birincil etkinlik sonlanım noktası için nakil sonrası 24 hafta boyunca izlenmiştir.

Hastalar transplantasyondan sonra 14. haftaya kadar haftada bir kez ve 24.haftaya kadar iki haftada bir CMV DNA'sı yönünden izlenmiştir. CMV DNAeminin klinik yönden anlamlı olduğu düşünüldüğünde bakım standardı CMV pre-emptif tedavisi başlatılmıştır. Hastalar transplantasyondan sonra 48 hafta boyunca izlenmiştir.

Tedavi uygulanan 565 gönüllüden 373'ü letermovir (en az bir intravenöz doz alan 99 gönüllü dahil) ve 192'si gönüllü plasebo almıştır (en az bir intravenöz doz alan 48 gönüllü dahil). Letermovire başlama zamanı, transplantasyondan medyan 9 gün sonrasıydı. Gönüllülerin %37'si (%37) başlangıçta grafta sahipti. Ortalama yaş 54'tü (aralık: 18-78 yıl); 56 gönüllü 65 yaş ve üzeriydi (%15); % 58'i erkek; %82'si beyaz; %10'u Asyalı; %2'si siyah ya da Afrikalı ve % 7'si İspanya veya Latin Amerika kökenliydi. Başlangıçta, gönüllülerin %50'si miyeloablative rejim, %52'si siklosporin ve % 42'si takrolimus almıştır. Transplantasyonun en yaygın primer nedenleri, akut miyeloid lösemi (% 38), miyeloblastik sendrom (% 15) ve lenfomaydı (% 13). Gönüllülerin %12'si (% 12) başlangıçta CMV DNA için pozitif.

Başlangıçta, gönüllülerin %31'i aşağıdaki kriterlerin bir veya daha fazlasına dayanarak tanımlanan reaktivasyon için yüksek risk grubundaydı: Aşağıdaki üç İnsan Lökosit Antijeni (HLA) gen lokusundan birinde en az bir uyumsuzluğu olan İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ile ilişkili (kardeş) donör: HLA-A, -B veya -DR, haploidaentik donör; aşağıdaki dört HLA-gen lokusundan birinde en az bir uyumsuzluk olan, akraba olmayan donör: HLA-A, -B, -C ve -DRB1; göbek kordon kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılması; *ex vivo* T hücresi tükenmiş graftların kullanımı; sistemik kortikosteroidler gerektiren 2. derece veya daha yüksek derece Konağa Karşı Graft Hastalığı (GVHD).

Primer etkililik sonlanım noktası

P001'de primer etkililik sonlanım noktası (klinik yönden anlamlı CMV enfeksiyonu) anti-CMV pre-emptif tedavisi (PET) gerektiren CMV DNAemi insidansı veya CMV hedef organ hastalığının ortaya çıkmasına bağlı olarak tanımlanmıştır. Çalışmayı Tamamlamayan Hasta=Başarısızlık (NC=F) yaklaşımı kullanılmıştır; bu yaklaşımda transplantasyondan sonraki 24. haftadan önce çalışmadan çıkarılan veya transplantasyondan sonra 24.haftada eksik bir sonucu olan hastalar başarısızlık olarak kabul edilmiştir.

Letermovir, Tablo 3'te gösterildiği gibi primer sonlanım noktasının analizinde plaseboya göre üstün etkililik göstermiştir. Hesaplanan tedavi farkı -%23,5, istatistiksel olarak anlamlıydı (tek taraflı p <0,0001).

Tablo 3: P001: HKHT Alıcılarında etkililik sonuçları (NC = F Yaklaşımı, FAS Popülasyonu)

| Parametre | PREVYMIS (N=325) n (%) | Plasebo (N=170) n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Primer etkililik sonlanım noktası (24.haftada profilaksinin başarısız olduğu gönüllülerin oranı) | 122 (37,5) | 103 (60,6) |
| Başarısızlık nedenleri† | | |
| Klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu | 57 (17,5) | 71 (41,8) |
| Anti-CMV PET gerektiren CMV DNAemi | 52 (16) | 68 (40) |
| CMV hedef organ hastalığı | 5 (1,5) | 3 (1,8) |
| Çalışmadan çıkarılan gönüllüler | 56 (17,2) | 27 (15,9) |
| Eksik sonuç | 9 (2,8) | 5 (2,9) |
| Gruba göre düzeltilmiş tedavi farkı (Letermovir-Plasebo) § | | |
| Fark (GA % 95) | -23,5 (-32,5, - | |
| p-değeri | 14,6) <0,0001 | |

† Başarısızlık kategorileri birbirlerini dışlar ve listedeki sıraya göre kategorilerin hiyerarşisine dayanır.

§ Yanıt yüzdesi bakımından tedavi farkları için % 95 GA'lar ve p değeri, hastaların sınıflandıkları gruba göre düzeltilmiş Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve fark, her bir grup (yüksek veya düşük risk) için her koldaki örneklem büyüklüğünün harmonik ortalaması ile ağırlıklandırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bildirmek için tek taraflı p değeri olarak $\leq 0,0249$ kullanılmıştır.

FAS = Tam analiz seti; FAS, en az bir çalışma ilacı dozunu alan randomize edilmiş gönüllüleri içerir ve başlangıçta saptanabilir CMV DNA'sı olan gönüllüleri içermez. Eksik değerlerin yönetiminde kullanılan yaklaşım: Çalışmayı Tamamlamayan Hasta = Başarısızlık (NC = F) yaklaşımı. NC = F yaklaşımı ile başarısızlık, klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu olan veya çalışmadan erken çıkarılan veya transplantasyondan sonra 24. Haftadaki vizite kadar eksik bir sonucu olan tüm gönüllüler olarak tanımlanmıştır.

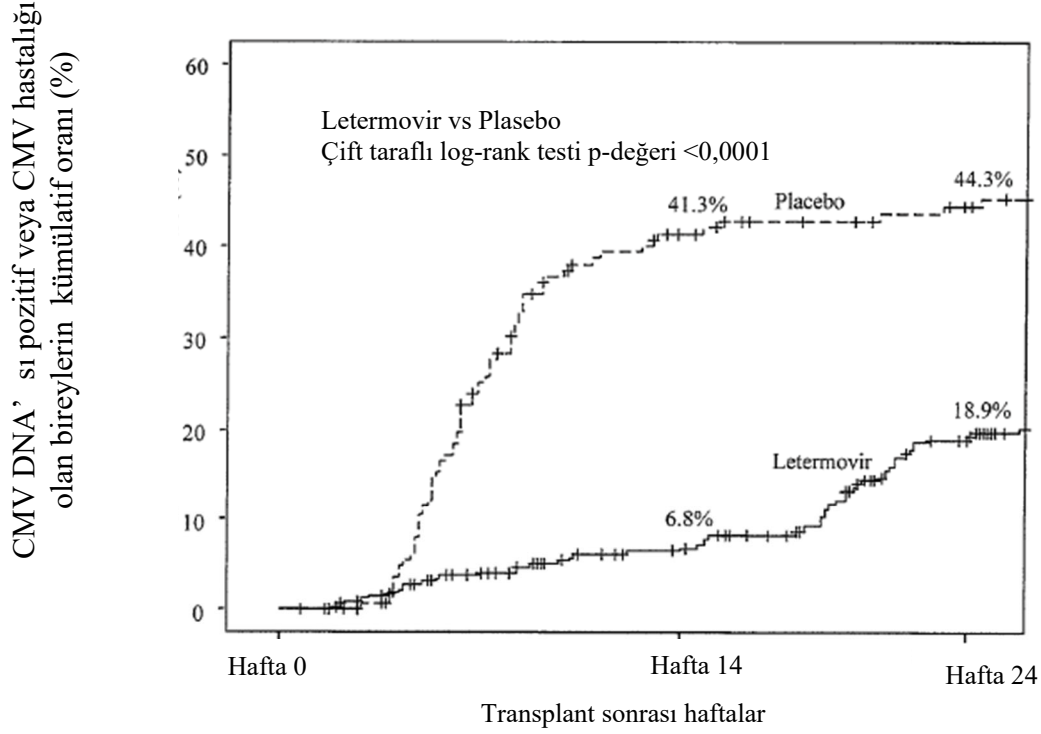
N = Her tedavi grubundaki gönüllü sayısı.

n (%) = Her bir alt kategorideki gönüllülerin sayısı (yüzde).

Not: 1. günde saptanabilir CMV viral DNA'sı olan ve transplantasyondan sonraki 24 haftada klinik yönden anlamlı CMV enfeksiyonu gelişen hastaların oranı letermovir grubunda %64,6 (31/48) iken plasebo grubunda %90,9'du (20/22). Hesaplanan fark (farkın %95 GA'sı) -%26,1 (-%45,9, -%6,3) idi ve tek taraflı nominal p değeri <0,0048'di.

Letermovir tedavisi alan hastalarda transplantasyonun üzerinden 14 hafta geçtikten sonra CMV DNAemisi ile ilişkili faktörler başlangıçta CMV reaktivasyonu için yüksek risk, GVHD, kortikosteroidlerin kullanımı ve CMV negatif donör serolojik durumuydu.

Şekil 1: P001: HKHT Alıcılarında Transplantasyon Sonrası 24 Hafta Boyunca CMV Hedef Organ Hastalığının Başlangıcına veya Anti-CMV PET Başlanmasına Kadar Geçen Zamanın Kaplan-Meier Grafiği (FAS popülasyonu)



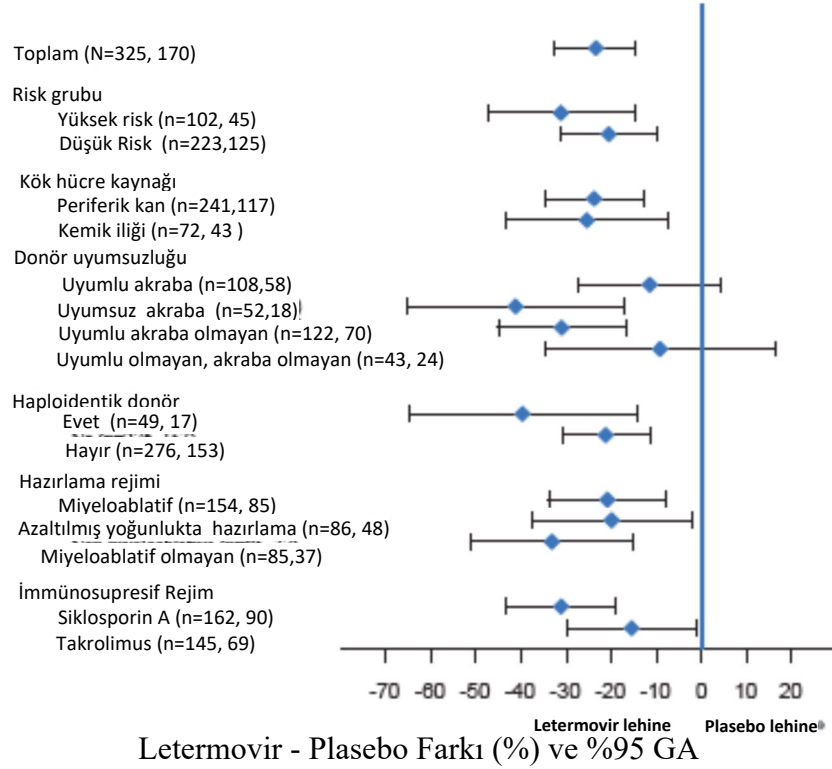
Risk Altındaki Gönüllü Sayısı

| | | | |
|---------------|-----|-----|-----|
| — Letermovir | 325 | 270 | 212 |
| - - - Plasebo | 170 | 85 | 70 |

PREVYMIS ile plasebo grupları arasında engraftman insidansı veya engraftmana kadar geçen süre bakımından hiçbir fark yoktu.

Etkililik, CMV reaktivasyonu için düşük ve yüksek risk, hazırlama rejimleri ve eş zamanlı immün supresif rejimleri içeren alt gruplarda sürekli olarak letermovir lehineydi (bkz. Şekil 2).

Şekil 2: P001: Seçilen alt gruplarda transplantasyondan sonraki 24. haftada anti-CMV PET'e başlayan veya CMV hedef organ hastalığı gelişen hastaların oranının orman grafiği (NC=F yaklaşımı, FAS popülasyonu)



NC=F, Çalışmayı Tamamlamayan Hastalar=Başarısızlık. NC=F yaklaşımında transplantasyondan sonraki 24.haftadan önce çalışmadan çıkarılan veya transplantasyondan sonra 24. haftada eksik bir sonucu olan hastalar başarısızlık olarak kabul edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda profilaksi veya sitomegalovirüs enfeksiyonu için PREVYMIS ile yapılan çalışmaların sonuçlarını gönderilme zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Letemovirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde ve HKHT alıcılarında oral ve intravenöz uygulamalardan sonra karakterize edilmiştir. Letemovir maruziyeti, hem oral hem de intravenöz uygulamada, doz orantılı bir şekilde artmıştır. Mekanizma muhtemelen saturasyon / OATP1B1/3 otomatik inhibisyonudur.

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 480 mg oral letemovir ile kararlı durumda geometrik ortalama EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla 71.500 ng•sa/mL ve 13.000 ng/mL'dir.

Letemovir kararlı duruma 9-10 günde ulaşmış ve birikim oranı EAA için 1,2 ve C_{maks} için 1 bulunmuştur.

HKHT alıcılarında, letemovirin EAA değeri Faz 3 verileriyle popülasyon farmakokinetik analizi yapılarak ölçülmüştür (bkz. Tablo 4). Tedavi rejimleri arasındaki maruziyet farkları klinik açıdan anlamlı değildir; etkililik P001'de gözlemlenen maruziyet aralığında tutarlıdır.

Tablo 4: HKHT alıcılarında letermovir EAA (ng.sa/mL) değerleri

| Tedavi Rejimi | Medyan (%90 Öngörme Aralığı)* |
|--|-------------------------------|
| 480 mg oral, siklosporin yok | 34.400 (16.900, 73.700) |
| 480 mg IV, siklosporin yok | 100.000 (65.300, 148.000) |
| 240 mg oral, siklosporin var | 60.800 (28.700, 122.000) |
| 240 mg IV, siklosporin var | 70.300 (46.200, 106.000) |
| * Faz 3 verilerinin kullanıldığı popülasyon FK analizine dayanan post hoc popülasyon tahminleri. | |

Emilim:

Letermovir hızla abzorbe edilmiştir; maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre (Tmax) 1,5 ile 3 saat arasında bulunmuş ve bifazik biçimde azalmıştır. HKHT alıcılarında, siklosporin olmadan günde bir kez 480 mg oral letermovir uygulandığında, letermovirin biyoyararlanımının yaklaşık % 35 olduğu tahmin edilmektedir. Biyoyararlanım için bireyler arası değişkenliğin yaklaşık % 37 olduğu tahmin edilmektedir.

Siklosporinin etkisi

HKHT alıcılarında, siklosporinle birlikte kullanım, OATP1B inhibisyonu nedeniyle letermovirin plazma konsantrasyonlarını artırmıştır. Hastalara siklosporinle birlikte uygulanan 240 mg/gün oral letermovir dozunda, letermovirin biyoyararlanımının yaklaşık %85 olduğu hesaplanmıştır. Eğer letermovir siklosporinle birlikte kullanılırsa, önerilen letermovir dozu günde 240 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2).

Gıda etkisi

Sağlıklı kişilerde, yüksek oranda yağ içeren, yüksek kalorili bir standart öğünle birlikte tek doz 480 mg oral letermovir uygulaması, toplam maruziyeti (EAA) etkilememiş ve letermovirin pik düzeylerinde (C_{maks}) yaklaşık %30 artışa neden olmuştur. Klinik çalışmalarda olduğu gibi, letermovir gıdalarla birlikte veya ayrı olarak ağızdan uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, HKHT alıcılarında intravenöz uygulamadan sonraki ortalama kararlı durum hacminin 45,5 L olduğu hesaplanmıştır.

Değerlendirilen konsantrasyon aralığından (3-100 mg/L) bağımsız olarak, letermovir, *in vitro* koşullarda insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (%98,2). Daha düşük konsantrasyonlarda biraz saturasyon gözlenmiştir

Letermovirin kan-plazma ayrımı 0,56'dır ve *in vitro* incelenen konsantrasyon aralığından (0,1 ila 10 mg/L) bağımsızdır.

Klinik öncesi dağılım çalışmalarında, letermovir organlara ve dokulara dağılmıştır ve en yüksek konsantrasyonlar gastrointestinal kanal, safra kanalı ve karaciğerde ve düşük konsantrasyonlar beyinde görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Plazmada letermovirle ilişkili bileşenlerin büyük bölümü değişmemiş ana ilaçtır (%96,6). Plazmada hiçbir majör metabolit saptanmaz. Letermovir kısmen UGT1A1/1A3 aracılı glukuronidasyon yoluyla elimine edilmektedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı kişilerde, letermovirin ortalama belirgin terminal yarılanma ömrü, 480 mg intravenöz letermovir ile yaklaşık 12 saattir. Letermovirin başlıca eliminasyon yolları safra yoluyla atılımın yanısıra doğrudan glukuronidasyondur. Bu süreç karaciğere alım taşıyıcıları OATP1B1 ve OATP1B3'ü ve ardından UGT1A1/3 ile katalizlenen glukuronidasyonu içerir.

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, HKHT alıcılarında intravenöz uygulamasını takiben, letermovirin belirgin kararlı durum klerensinin (CL) 4,84 L/saat olduğu tahmin edilmektedir. CL için bireyler arası değişkenliğin % 24,6 olduğu tahmin edilmektedir.

Atılım

Radyoizotopla işaretlenmiş letermovir oral yoldan uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin %93,3'ü dışkıda saptanmıştır. Letermovirin büyük kısmı değişmemiş ana ilaç olarak atılmış, küçük bir miktar (dozun %6'sı) ise dışkıda asil glukuronid metaboliti olarak atılmıştır. Asil glukuronid dışkıda stabil değildir. Letermovirin idrar yoluyla atılımı önemsiz düzeydedir (dozun <%2'si).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Letermovir maruz kalımı hem oral hem de intravenöz uygulamada dozla orantılı olandan daha fazla artmıştır. Mekanizma muhtemelen OATP1B1/3'ün saturasyonu/otoinhibisyonudur.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik

Karaciğer yetmezliği

Bağlanmamış letermovirin EAA'sı, orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf B [CP-B], skor 7-9) ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf C [CP-C]), skor 10-15) hastalarda sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık %81 ve 4 kat daha yüksekti. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda letermovir maruziyetindeki değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir.

Orta düzeyde karaciğer yetmezliği ile birlikte orta düzeyde veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, bağlanmamış letermovir maruziyetinde belirgin artışlar beklenmektedir (Bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Bağlanmamış letermovirin EAA'sı, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR 31 ila 56,8 mL/dak/1,73m²) ve ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (eGFR 11,9 ila 28,1 mL/dak/1,73m²) sağlıklı kişilere göre sırasıyla yaklaşık %115 ve %81 daha yüksek bulunmuştur. Orta düzeyde veya ciddi böbrek yetmezliğine bağlı letermovir maruziyetindeki değişikliklerin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir. SDBH olan hastalar çalışılmamıştır.

Yaşlılar

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, yaşın letermovir farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Yaşa göre doz ayarlaması gerekmemektedir.

Ağırlık

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, letermovir EAA değerinin 80-100 kg ağırlığındaki kişilerde 67 kg ağırlığındaki kişilere göre %18,7 daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Bu değişiklik klinik açıdan anlamlı değildir.

İrk

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, letermovir EAA değerinin Asyalılarda beyazlarla karşılaştırıldığında %33,2 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bu fark klinik açıdan anlamlı değildir.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, letermovir farmakokinetiği açısından kadınlarda erkeklere göre bir fark yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite

Yalnızca sıçanlarda, insanlarda önerilen dozdaki (İÖD) maruziyetlerin (EAA) ≥ 3 katı sistemik maruziyetlerde geri dönüşsüz testiküler toksisite görülmüştür. Bu toksisite, seminifer tübüllerde dejenerasyon, oligospermi ve epididimislerde hücre debrisyle birlikte testis ve epididimis ağırlıklarında düşüşle karakterizedir. İnsanlarda İÖD'deki maruziyetlere (EAA) benzer maruziyetlerde sıçanlarda hiç testiküler toksisite gözlenmemiştir İÖD'de insanlarda görülen maruziyetlerin sırasıyla 4 ve 2 katına kadar maruziyetlerde test edilen en yüksek dozlarda fareler ve maymunlarda testiküler toksisite gözlemlenmemiştir. Bu bulgunun insanlardaki önemi bilinmemektedir. Hidroksipropilbetadexsin intravenöz yolla günde 50 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda verilmesi halinde sıçanlarda böbreklerde vakuolleşmeye yol açabildiği bilinmektedir. Vakuolleşme 1.500 mg/kg/gün hidroksipropilbetadexsin (siklodekstrin türevi bir yardımcı madde) ile formüle edilmiş intravenöz letermovir uygulanan sıçanların böbreklerinde saptanmıştır.

Karsinogenez

RasH2 transgenik (Tg.RasH2) farelerde yapılan 6 aylık bir oral karsinogenez çalışması, erkeklerde ve dişilerde sırasıyla 150 mg/kg/gün ve 300 mg/kg/gün olmak üzere test edilen en yüksek dozlara kadar insanla ilgili tümör oluşumuna dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Mutajenez

Letermovir, mikrobiyal mutajenez testleri, Çin Hamster Over hücrelerinde yapılan kromozom aberasyon testleri ve *in vivo* fare mikronükleus çalışması dahil olmak üzere çeşitli *in vitro* ve *in vivo* analizlerde genotoksik değildir.

Üreme

Fertilite

Sıçanlarda yapılan fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmalarında, letermovirin dışı fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Erkek sıçanlarda, İÖD'de insanlardaki EAA'nın ≥ 3 katı EAA'daki sistemik maruziyetlerde sperm konsantrasyonunda düşüş, sperm motilitesinde düşüş ve fertilitede azalma gözlemlenmiştir (bkz. Genel toksikoloji).

Letermovir uygulanan maymunlarda, insanlarda İÖD'deki EAA'nın yaklaşık 2 katı sistemik maruziyetlerde, histopatolojik değerlendirme, testis büyüklüğü ölçümü, kan hormon analizi

(folikül uyarıcı hormon, inhibin B ve testosteron) ve sperm değerlendirmesine (sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi) dayanarak testiküler toksisite kanıtı bulunmamıştır.

Gelişim

Sıçanlarda 250 mg/kg/gün (İÖD'deki EAA'nın yaklaşık 11 katı) dozunda maternal toksisite (vücut ağırlığı artışında düşüş dahil) görülmüştür; yavrularda, fetüs ağırlığında düşüş, kemik gelişiminde gecikme, hafif ödemli fetüsler, ayrıca, kısalmış göbek kordonu, omurlarda, kaburgalarda ve pelviste varyasyon ve malformasyon insidansında artış görülmüştür. 50 mg/kg/gün dozunda (İÖD'deki EAA'nın yaklaşık 2,5 katı) maternal veya gelişim etkisi görülmemiştir.

Tavşanlarda 225 mg/kg/gün dozunda (İÖD'deki EAA'nın yaklaşık 2 katı EAA) maternal toksisite (mortalite ve düşüklükler dahil) görülmüştür; yavrularda, omurlar ve kaburgalarda malformasyon ve varyasyon insidansında artış görülmüştür.

Prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, gebe sıçanlara oral yoldan letermovir uygulanmıştır. Test edilen en yüksek maruziyette (İÖD'deki EAA'nın yaklaşık 2 katı) gelişim toksisitesi gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz (E460)
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Povidon (E1201)
Kolloidal susuz silika (E551)
Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama

Laktoz monohidrat (geviş getiren hayvanlardan (inek) elde edilir)
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (E1518)
Sarı demir oksit (E172)
Karnauba mumu (E903)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Poliamid/Alüminyum/PVC-Alüminyum blister kart. Her bir karton kutu, toplamda 28 tablet olacak şekilde 7-adetlik dört (4) blister kart içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad. No: 199
Levent 199 Ofis Blođu Kat: 13
34394 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARALARI

2020/255

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

01.07.2024