

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 mg letermoviiria.

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 480 mg letermoviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

PREVYMIS 240 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

PREVYMIS 480 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

PREVYMIS on tarkoitettu sytomegaloviruksen aiheuttaman taudin ehkäisyyn CMV-seronegatiivisilla aikuisilla, jotka ovat saaneet munuaissiirteen CMV-seropositiiviselta luovuttajalta.

Viruslääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

Kantasolusiirto

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

Jotkut potilaat, joilla sytomegaloviruksen myöhäisen uudelleenaktivoitumisen riski on suuri, voivat hyötyä pitkäaikaisesta, yli 100 vuorokautta kantasolusiirron jälkeen kestävästä PREVYMIS-profylaksista (ks. kohta 5.1). PREVYMIS-valmisteeseen yli 200 päivää jatkuvan käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Munuaisensiirto

PREVYMIS-hoito aloitetaan siirtopäivänä tai viimeistään 7 vuorokauden kuluttua munuaisensiirrosta, ja sitä jatketaan 200 vuorokauden ajan siirron jälkeen.

Annoksen säätäminen

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

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

Jos annos jää väliin

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

Kun letermoviiria käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytomegaloviruksen DNA:n (CMV-DNA:n) seuranta kantasolusiirron saaneilla potilailla

Letermoviirin turvallisuus ja teho on osoitettu vaiheen 3 tutkimuksessa (P001) kantasolusiirron saaneilla potilailla, joilla CMV-DNA-määrityksen tulos oli negatiivinen ennen profylaktisen hoidon aloittamista. CMV-DNA-arvoa seurattiin viikoittain viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen ja sen jälkeen kahden viikon välein viikolle 24 asti. Jos veren CMV-DNA-määrä oli kliinisesti merkittävä tai potilaalla oli viruksen aiheuttama tauti, letermoviiriprofylaksi lopetettiin ja aloitettiin tavanomainen ennakoiva hoito tai muu tavanomainen hoito. Jos potilaalle oli aloitettu letermoviiriprofylaksi ja myöhemmin todettiin, että lähtötilanteen CMV-DNA-arvo oli positiivinen, profylaktista hoitoa voitiin jatkaa, elleivät ennakoivan hoidon kriteerit täytyneet (ks. kohta 5.1).

Lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin liittyvä haittavaikutusten riski tai hoitotehon heikkeneminen

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos PREVYMIS-valmistetta käytetään yhdessä sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen pitoisuusalue (esim. alfentaniili, fentanyl ja kinidiini), sillä yhteiskäyttö saattaa suurentaa CYP3A:n substraattien pitoisuutta plasmassa. On

suositeltavaa seurata potilaiden tilaa tarkoin ja/tai muuttaa samanaikaisesti käytettävien CYP3A:n substraattien annosta (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa lääkeainealtistuksen eroista letermoviirin eri hoito-ohjelmien välillä

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus letermoviiriin

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

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien tai kuljettajaproteiinien induktorit

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

- Voimakkaita induktoreita ovat esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), rifabutiini ja fenobarbitaali.

- Kohtalaisia induktoreita ovat esimerkiksi tioridatsiini, modafiniili, ritonaviiri, lopinaviiri, efavirensi ja etraviriini.

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

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

OATP1B1:n tai -3:n estäjät

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

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

P-gp:n/BCRP:n estäjät

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

Letermoviirin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Lääkevalmisteet, jotka eliminoituvat pääasiassa metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen välityksellä

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

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

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

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

CYP3A-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Letermoviiri on CYP3A:n kohtalainen estäjä *in vivo*. PREVYMIS-valmisteen ja suun kautta annettavan midatsolaamin (CYP3A:n substraatin) yhteiskäyttö johtaa plasman midatsolaamipitoisuuden suurenemiseen 2–3-kertaiseksi. PREVYMIS-valmisteen yhteiskäyttö saattaa

suurentaa samanaikaisesti annettujen CYP3A:n substraattien pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

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

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

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

OATP1B1/3-proteiinien kuljettamat lääkevalmisteet

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

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

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

CYP2C9- ja/tai CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

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

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

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

CYP2C8-entsyymien välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

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

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

Suoliston P-gp:n kuljettamat lääkevalmisteet

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

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

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

- Esimerkki CYP2B6-entsyymin välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista on bupropioni.
- Esimerkkejä UGT1A1:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat raltegraviiri ja dolutegraviiri.
- Esimerkkejä BCRP:n kuljettamista lääkevalmisteista ovat rosuvastatiini ja sulfasalatsiini.
- Esimerkki OATP2B1:n kuljettamista lääkevalmisteista on seliprololi.

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

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

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

Yleistä

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö letermoviiri ihmisen rintamaitoon.

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

Vastasäntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

PREVYMIS-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

PREVYMIS-valmisteen turvallisuusarvio perustui kolmeen vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen.

Kantasolusiirto

P001-tutkimuksessa 565:lle kantasolusiirron saaneelle potilaalle annettiin joko PREVYMIS-hoitoa tai lumevalmistetta viikolle 14 asti kantasolusiirron jälkeen ja hoidon turvallisuutta seurattiin viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi PREVYMIS-ryhmässä vähintään 1 prosentilla potilaista ja yleisemmin kuin lumeryhmässä, olivat: pahoinvointi (7,2 %), ripuli (2,4 %) ja oksentelu (1,9 %). Yleisimmin raportoidut PREVYMIS-hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat: pahoinvointi (1,6 %), oksentelu (0,8 %) ja vatsakipu (0,5 %).

P040-tutkimuksessa 218:lle kantasolusiirron saaneelle potilaalle annettiin joko PREVYMIS-hoitoa tai lumevalmistetta viikosta 14 (noin 100 vuorokauden kohdalta) viikolle 28 asti (noin 200 vuorokauden asti) kantasolusiirron jälkeen ja hoidon turvallisuutta seurattiin viikolle 48 kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1). Ilmoitetut haittavaikutukset vastasivat P001-tutkimuksessa kuvattua PREVYMIS-valmisteen turvallisuusprofiilia.

Munuaisensiirto

P002-tutkimuksessa 292 munuaisensiirtopotilaalle annettiin PREVYMIS-hoitoa viikolle 28 asti (noin 200 vuorokauteen asti) siirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 2: PREVYMIS-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Antiviraalinen teho

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

Viruksen resistenssi

Soluviljelmässä

Sytomegaloviruksen geenit UL51, UL56 ja UL89 koodaavat sytomegaloviruksen DNA:n terminaasientsyymiin alayksiköitä. CMV-mutanteja, joiden herkkyys letermoviirille on alentunut, on todettu soluviljelmässä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät substituutioita, jotka paikantuvat pUL51-geeniin (P91S), pUL56-geeniin (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ja pUL89-geeniin (N320H, D344E), EC₅₀-arvot olivat 1,6 – < 10 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Näillä substituutioilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Rekombinanteilla CMV-mutanteilla, jotka ilmentävät pUL51-substituutiota A95V tai pUL56-substituutioita N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ja R369T, EC₅₀-arvot olivat 10 – 9 300 kertaa suuremmat kuin vastaavat arvot villin tyypin vertailuvirusta vastaan. Osa näistä substituutioista on havaittu potilailla, joilla ehkäisevä hoito kliinisissä tutkimuksissa oli epäonnistunut (ks. seuraava kohta).

Kliinisissä tutkimuksissa

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

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

Vaiheen 3 tutkimuksessa (P040) tehtiin UL51-, UL56- ja UL89-geenien koko koodaavien alueiden DNA-sekvenssianalyysit näytteistä, jotka saatiin 32 tutkittavalta (hoitoryhmästä riippumatta), joilla

ehkäisevä hoito epäonnistui tai jotka keskeyttivät hoidon varhain ja joiden veressä oli hoidon keskeyttämisen yhteydessä sytomegalovirusta (CMV-viremia). Tutkimuksessa ei todettu letermoviiriresistenssiin liittyviä substituutioita, jotka olisivat ylittäneet validoidun 5 %:n testausrajan.

Vaiheen 3 tutkimuksessa (P002) tehtiin UL51-, UL56- ja UL89-geenien koko koodaavien alueiden DNA-sekvenssianalyysit näytteistä, jotka saatiin 52:lta letermoviirihoitoa saaneelta tutkittavalta, joilla oli todettu sytomegaloviruksen aiheuttama tauti tai jotka keskeyttivät hoidon varhain ja joilla oli hoidon keskeyttämisen yhteydessä CMV-viremia. Tutkimuksessa ei todettu letermoviiriresistenssiin liittyviä substituutioita, jotka olisivat ylittäneet validoidun 5 %:n testausrajan.

Ristiresistenssi

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

Sydämen sähköinen toiminta

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

Kliininen teho ja turvallisuus

CMV-seroposiitiviset allogeenisen kantasolusiirteen saaneet aikuiset

P001: Profylaktinen hoito viikolle 14 asti (noin 100 vuorokauteen asti) kantasolusiirron jälkeen
Letermoviirin tehoa sytomegalovirusinfektion tai viruksen aiheuttaman taudin ehkäisyssä arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa monikeskus-lumevertailututkimuksessa (P001) aikuisilla allogeenisen kantasolusiirteen saaneilla CMV-seroposiitivisilla potilailla. Potilaat saivat satunnaistetusti (2:1) joko letermoviiria 480 mg kerran vuorokaudessa (annos laskettiin 240 mg:aan, jos potilas sai samanaikaisesti siklosporiinia) tai lumevalmistetta. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuspaikan ja tutkimukseen otettaessa arvioitun sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisriskin (suuri tai pieni riski) mukaan. Letermoviirihoito aloitettiin kantasolusiirron jälkeen (0.–28. päivänä kantasolusiirron jälkeen) ja sitä jatkettiin viikolle 14 kantasolusiirron jälkeen. Letermoviiria annettiin joko suun kautta tai laskimoon, ja letermoviiriannos oli sama antoreitistä riippumatta. Potilaiden tilaa seurattiin ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman osalta viikolle 24 kantasolusiirron jälkeen, ja seurantaa jatkettiin vielä viikolle 48 asti.

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

Tutkimukseen osallistuneista 565 potilaasta 373 sai letermoviiria (mukaan lukien 99 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon) ja 192 sai lumevalmistetta (mukaan lukien 48 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen laskimoon). Letermoviirihoito aloitettiin keskimäärin 9 vuorokauden (mediaani) kuluttua kantasolusiirrosta. Lähtötilanteessa siirre oli tarttunut 37 prosentilla potilaista. Potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 18–78 vuotta), 65 vuotta täyttäneitä potilaita oli 56 (15,0 %); 58 % oli miehiä, 82 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 %

mustaihoisia tai afrikkalaisia ja 7 % latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteessa 50 % potilaista sai myeloablatiivista hoitoa, 52 % sai siklosporinia ja 42 % takrolimuusia. Kantasolusiirron yleisimmät ensisijaiset syyt olivat akuutti myeloinen leukemia (38 %), myelodysplastinen oireyhtymä (15 %) ja lymfooma (13 %). Potilaista 12 % oli CMV-DNA-positiivisia lähtötilanteessa.

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

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma

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

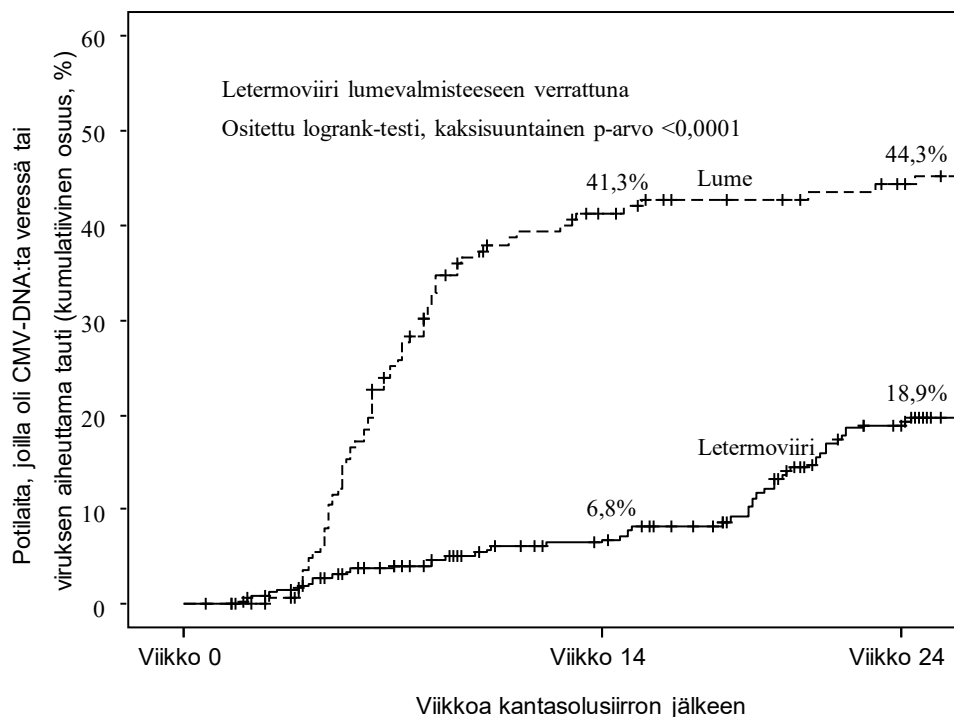
Letermoviiri oli tehokkaampi kuin lume ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä, kuten taulukko 3 osoittaa. Arvioitu hoitojen välinen ero (-23,5 %) oli tilastollisesti merkitsevä (yksisuuntainen p-arvo < 0,0001).

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

Parametri	Letermoviiri (N = 325) n (%)	Lume (N = 170) n (%)
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma (Niiden potilaiden osuus, joilla profylaksi epäonnistui viikkoon 24 mennessä)	122 (37,5)	103 (60,6)
Epäonnistumisen syyt [†]		
Kliinisesti merkittävä CMV-infektio	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-infektion ennakoivaa hoitoa vaativa CMV-DNA-määrä veressä	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV:n kohde-elimien sairaus	5 (1,5)	3 (1,8)
Keskeyttänyt tutkimuksen	56 (17,2)	27 (15,9)
Tulokset puuttuvat	9 (2,8)	5 (2,9)
Ositteen mukaan korjattu hoitojen välinen ero (Ietermoviiri – lume) [§]		
Ero (95 % CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-arvo	< 0,0001	
<p>[†] Luokat ovat toisensa poissulkevia ja perustuvat luokkien väliseen hierarkiaan mainitussa järjestyksessä.</p> <p>[§] Hoitojen välisen prosentuaalisen vasteen eron 95 %:n luottamusvälit ja p-arvo laskettiin käyttäen ositteen mukaan korjattua Mantel-Haenszelin menetelmää, jossa ero painotettiin kummankin hoitohaaran otoskoon harmonisen keskiarvon mukaan ositekohtaisesti (suuri tai pieni riski). Tilastollisen merkitsevyyden kriteerinä käytettiin yksisuuntaista p-arvoa $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = koko analyysijoukko. Koko analyysijoukkoon kuuluvat satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimusvalmistetta, ja siitä on suljettu pois potilaat, joilla oli havaittavia määriä CMV-DNA:ta lähtötilanteessa. Puuttuvien arvojen käsitteleminen: Keskeyttäminen luokiteltiin hoitotehon puuttumiseksi. Tämä menettely tarkoittaa sitä, että hoito katsottiin tehottomaksi kaikissa tapauksissa, joissa potilaalla oli kliinisesti merkittävä CMV-infektio tai potilas keskeytti osallistumisensa tutkimukseen tai hänestä ei saatu viikon 24 käynti-ikkunan tuloksia kantasolusiirron jälkeen.</p> <p>N = potilaiden lukumäärä kummassakin hoitoryhmässä.</p> <p>n (%) = potilaiden lukumäärä (prosenttiosuus) kussakin alaryhmässä.</p> <p>Huom: Niiden potilaiden osuus, joilla sytomegaloviruksen DNA oli määritysrajan yläpuolella 1. päivänä ja joille kehittyi kliinisesti merkittävä CMV-infektio, oli Ietermoviiriryhmässä 64,6 % (31/48) ja lumeryhmässä 90,9 % (20/22) viikkoon 24 mennessä kantasolusiirron jälkeen. Arvioitu ero (eron 95 %:n luottamusväli) oli -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), ja nimellinen yksisuuntainen p-arvo oli < 0,0048.</p>		

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

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

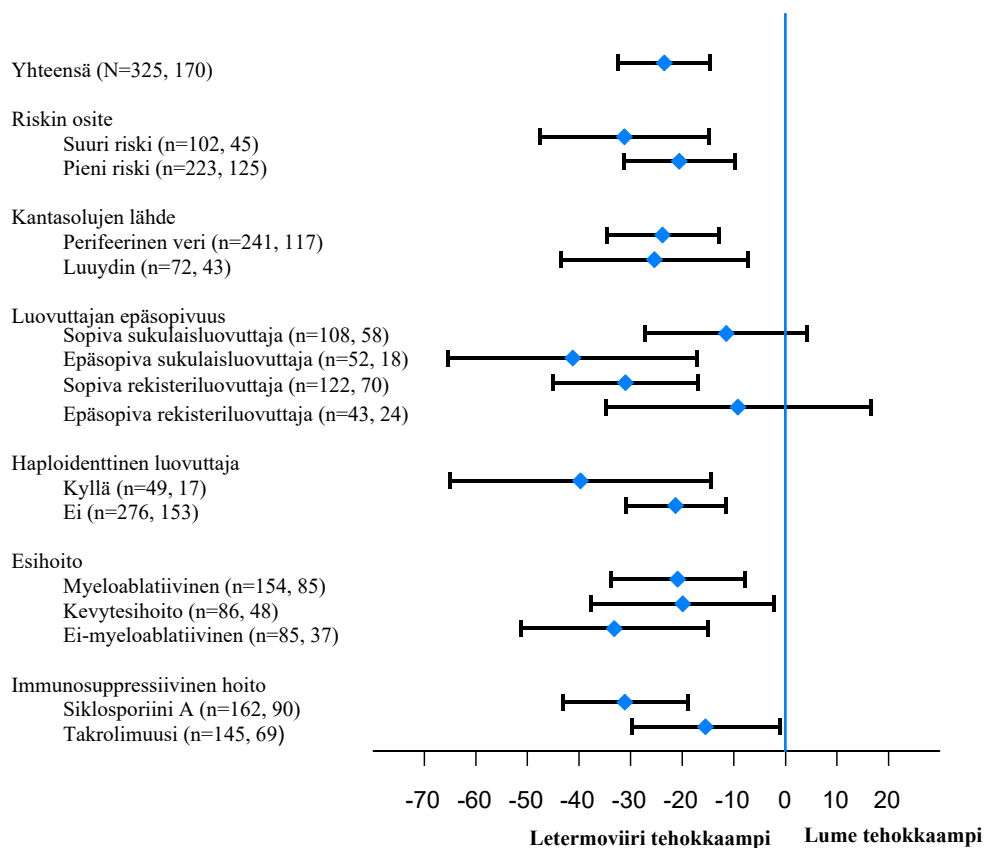


Riskipotilaiden lukumäärä			
—	Letermoviiri	325	212
- -	Lume	170	70

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

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

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



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

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

P040: Profylaktinen hoito viikosta 14 (noin 100 vuorokauden kohdalta) viikolle 28 asti (noin 200 vuorokauteen asti) kantasolusiirron jälkeen

Profylaktisen letermoviirihoidon pidentämisen (viikosta 14 [noin 100 vuorokaudesta] viikolle 28 asti [noin 200 vuorokauteen asti] kantasolusiirron jälkeen) tehoa potilailla, joilla oli myöhäisen sytomegalovirusinfektion ja viruksen aiheuttaman taudin riski, arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa monikeskus-lumevertailututkimuksessa (P040) aikuisilla allogeenisen kantasolusiirteen saaneilla CMV-seropositiivisilla potilailla. Soveltuvat tutkittavat, jotka saivat profylaktisen letermoviirihoidon kokonaan eli noin 100 vuorokauteen asti kantasolusiirron jälkeen, satunnaistettiin (2:1) saamaan letermoviiria tai lumevalmistettä viikosta 14 viikolle 28 kantasolusiirron jälkeen. Tutkittavia seurattiin ensisijaisen tehoa mittaavan päätapahtuman osalta viikolle 28 asti kantasolusiirron jälkeen, ja hoidon päättymisen jälkeen potilaiden seurantaa jatkettiin viikolle 48 kantasolusiirron jälkeen.

Hoidetuista 218 potilaasta 144 sai letermoviiria ja 74 sai lumevalmistettä. Tutkittavien mediaani-ikä oli 55 vuotta (vaihteluväli: 20–74 vuotta); 62 % oli miehiä, 79 % valkoihaisia, 11 % aasialaisia, 2 % mustaihaisia ja 10 % latinalaisamerikkalaisia. Siirron yleisimmät syyt olivat akuutti myeloinen leukemia (42 %), akuutti lymfaattinen leukemia (15 %) ja myelodysplastinen oireyhtymä (11 %).

Tutkimukseen otettaessa kaikilla tutkittavilla oli myöhäisen sytomegalovirusinfektion ja viruksen aiheuttaman taudin riskitekijöitä, ja 64 %:lla oli vähintään kaksi riskitekijää. Riskitekijöihin kuuluivat seuraavat: HLA-sopiva sisarusluovuttaja, jolla on vähintään yksi epäsojivuus jossakin seuraavista

kolmesta HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B tai -DR; haploidittinen luovuttaja; vapaaehtoinen rekisteriluvottaja, jolla on vähintään yksi epäsojivuus jossakin seuraavista neljästä HLA-geenilokuksesta: HLA-A, -B, -C ja -DRB1; napaveren kantasoluilla tehty siirto; *ex vivo* -siirre, josta T-solut on poistettu; potilaalle annettu antitymosyyttiglobuliini; potilaalle annettu alemtutsumabi; käytössä systeeminen prednisonihoito (tai vastaava), jonka annos oli ≥ 1 mg/painokilo vuorokaudessa.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma

Tutkimuksen P040 ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävän sytomegalovirusinfektion ilmaantuvuus viikkoon 28 mennessä kantasolusiirron jälkeen. Kliinisesti merkittäväksi sytomegalovirusinfektioiksi määriteltiin joko sytomegaloviruksen kohde-elimen sairauden ilmaantuminen tai sytomegalovirusinfektion ennakoivan hoidon aloittaminen veressä dokumentoidusti todetun sytomegaloviruksen sekä potilaan kliinisen tilan perusteella. Käytettiin hoitotehon havaitun puuttumisen (Observed Failure, OF) menetelyä, jossa hoito katsottiin tehottomaksi, jos potilaalle kehittyi kliinisesti merkittävä sytomegalovirusinfektio tai hän keskeytti osallistumisensa tutkimukseen suunniteltua aiemmin ja keskeyttämisen yhteydessä hänen veressään oli virusta.

Letermoviiri oli tehokkaampi kuin lume ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä, kuten taulukko 4 osoittaa. Arvioitu hoitojen välinen ero (-16,1 %) oli tilastollisesti merkitsevä (yksisuuntainen p-arvo = 0,0005). Teho oli johdonmukaisesti parempi letermoviiria saaneilla potilailla eri alaryhmissä, jotka perustuivat potilaiden ominaisuuksiin (ikä, sukupuoli, etninen tausta) ja myöhäisen sytomegalovirusinfektion ja viruksen aiheuttaman taudin riskitekijöihin.

Taulukko 4: P040: Tehoon liittyvät tulokset kantasolusiirron saaneilla potilailla, joilla oli myöhäisen sytomegalovirusinfektion ja viruksen aiheuttaman taudin riski (hoitotehon havaitun puuttumisen menettely, koko analyysijoukko)

Parametri	Letermoviiri (noin 200 vrk:n letermoviirihoito) (N = 144) n (%)	Lume (noin 100 vrk:n letermoviirihoito) (N = 74) n (%)
Hoitotehon havaittu puuttuminen*	4 (2,8)	14 (18,9)
Kliinisesti merkittävä CMV-infektio viikkoon 28 mennessä [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Ennakoivan hoidon aloittaminen veressä dokumentoidusti todetun CMV:n perusteella	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV:n kohde-elimen sairaus	1 (0,7)	2 (2,7)
Keskeytti osallistumisensa tutkimukseen ennen viikkoa 28; keskeyttämisen yhteydessä veressä CMV:tä	2 (1,4)	1 (1,4)
Ositteen mukaan korjattu hoitojen välinen ero (letermoviiri [noin 200 vrk:n letermoviirihoito] - lume [noin 100 vrk:n letermoviirihoito])[‡]		
Ero (95 %:n luottamusväli)	-16,1 (-25,8, -6,5)	
p-arvo	0,0005	

* Luokat ovat toisensa poissulkevia ja perustuvat luokkien väliseen hierarkiaan mainitussa järjestyksessä.

[†] Kliinisesti merkittäväksi sytomegalovirusinfektioiksi määriteltiin joko sytomegaloviruksen kohde-elimen sairauden ilmaantuminen (dokumentoidusti tai todennäköisesti) tai sytomegalovirusinfektion ennakoivan hoidon aloittaminen veressä dokumentoidusti todetun sytomegaloviruksen sekä potilaan kliinisen tilan perusteella.

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

Puuttuvien arvojen käsitteleminen: Hoitotehon havaitun puuttumisen menettely. Tämä menettely tarkoittaa sitä, että hoito katsottiin tehottomaksi kaikissa tapauksissa, joissa potilaalla oli kliinisesti merkittävä CMV-infektio tai potilas keskeytti osallistumisensa tutkimukseen ennen aikaisesti ja hänen veressään oli keskeyttämisen yhteydessä CMV:tä viikon 14 jälkeen (noin 100 vuorokauden jälkeen) viikkoon 28 mennessä (noin 200 vuorokauden mennessä) kantasolusiirron jälkeen.

N = potilaiden lukumäärä kummassakin hoitoryhmässä.

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

P002: *CMV-seronegatiiviset aikuiset, jotka olivat saaneet munuaissiirteen CMV-seropositiiviselta luovuttajalta*

Letermoviiriprofylaksin tehoa sytomegaloviruksen aiheuttaman taudin ehkäisyssä arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, vähintään samanveroisuutta arvioineessa monikeskustutkimuksessa (P002) aikuisilla munuaissiirteen saaneilla potilailla, jotka kuuluivat suuren riskin ryhmään (siirteen vastaanottaja oli CMV-seronegatiivinen ja luovuttaja CMV-seropositiivinen). Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko letermoviiriä tai valgansikloviiriä. Letermoviiri annettiin samanaikaisesti asikloviirin kanssa. Valgansikloviiri annettiin samanaikaisesti asikloviiriä muistuttavan lumelääkkeen kanssa. Satunnaistaminen ositettiin sen mukaan, oliko potilas saanut

induktiohoidon aikana voimakkaasti sytolyyttistä, lymfosyyttejä tuhoavaa immunoterapiaa vai ei. Letermoviiri- tai valgansikloviirihoito aloitettiin munuaisensiirron jälkeen päivänä 0–7 ja sitä jatkettiin viikolle 28 asti (noin 200 vuorokauteen asti) siirron jälkeen. Potilaita seurattiin viikolle 52 siirron jälkeen.

Hoidetuista 589 potilaasta 292 sai letermoviiria ja 297 sai valgansikloviiria. Tutkittavien mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 18–82 vuotta); 72 % oli miehiä, 84 % valkoihoisia, 2 % aasialaisia, 9 % mustaihoisia ja 17 % latinalaisamerikkalaisia, ja 60 % oli saanut munuaissiirteeseen kuolleelta luovuttajalta. Siirron yleisimmät syyt olivat synnynnäinen kystinen munuaissairaus (17 %), hypertensio (16 %) ja diabetes / diabeettinen nefropatia (14 %).

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma

P002-tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli sytomegaloviruksen aiheuttaman taudin (sytomegaloviruksen kohde-elimien sairaus tai sytomegalovirusoireyhtymä, jonka riippumaton arviointitoimikunta vahvisti) ilmaantuvuus viikkoon 52 mennessä siirron jälkeen. Tutkimuksessa käytettiin hoitotehon havaitun puuttumisen menettelyä eli hoitoa ei katsottu epäonnistuneeksi tilanteissa, joissa potilas keskeytti osallistumisensa tutkimukseen mistä tahansa syystä tai potilasta koskevia tietoja puuttui joltakin ajankohdalta.

Letermoviiri oli vähintään samanveroinen kuin valgansikloviiri ensisijaisen päätetapahtuman analysissa, kuten taulukko 5 osoittaa.

Taulukko 5: P002: Tehoon liittyvät tulokset munuaissiirteeseen saaneilla potilailla (hoitotehon havaitun puuttumisen menettely, koko analyysijoukko)

Parametri	Letermoviiri (N = 289) n (%)	Valgansikloviiri (N = 297) n (%)
CMV:n aiheuttama tauti* viikkoon 52 mennessä	30 (10,4)	35 (11,8)
Ositteen mukaan korjattu hoitojen välinen ero (letermoviiri - valgansikloviiri)† Ero (95 %:n luottamusväli)	-1,4 (-6,5, 3,8)‡	

* Riippumaton arviointitoimikunta vahvisti CMV:n aiheuttaman taudin tapaukset.

† Hoitojen välisen prosentuaalisen vasteen eron 95 %:n luottamusvälit laskettiin käyttäen ositteen mukaan korjattua Mantel–Haenszelin menetelmää, jossa ero painotettiin kummankin hoitohaaran otoskoon harmonisen keskiarvon mukaan ositekohtaisesti (sen mukaan, oliko potilas saanut induktiohoidon aikana voimakkaasti sytolyyttistä, lymfosyyttejä tuhoavaa immunoterapiaa vai ei).

‡ Letermoviiri on vähintään samanveroinen kuin valgansikloviiri, kun vähintään samanveroisuuden marginaali on 10 %.

Puuttuvien arvojen käsitteleminen: Hoitotehon havaitun puuttumisen menettely. Tämä menettely tarkoittaa sitä, että hoitoa ei katsota tehottomaksi, jos potilas keskeyttää osallistumisensa tutkimukseen ennakkoisesti mistä tahansa syystä.

Huom.: Letermoviiriryhmään satunnaistetuille potilaille annettiin asikloviiria herpes simplex -viruksen (HSV) ja varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn. Valgansikloviiriryhmään satunnaistetut potilaat saivat asikloviiria muistuttavaa lumevalmistettä.

N = potilaiden lukumäärä kummassakin hoitoryhmässä.

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

Teho oli verrannollinen kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat sukupuoleen, ikään, etniseen taustaan, alueeseen ja siihen, oliko potilas saanut induktiohoidon aikana voimakkaasti sytolyyttistä, lymfosyyttejä tuhoavaa immunoterapiaa vai ei.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä tutkittavilla letermoviirin farmakokinetiikkaa on kuvattu suun kautta ja laskimoon annettuna. Letermoviirialtistus suureni enemmän kuin suhteessa annokseen sekä suun kautta että laskimoon annettaessa. Todennäköinen mekanismi on OATP1B1/3:n kyllästyminen/autoinhibitio. Letermoviirin farmakokinetiikkaa on myös kuvattu suun kautta ja laskimoon annettuna kantasolusiirron saaneilla potilailla (taulukko 6) ja suun kautta annettuna munuaissiirteen saaneilla potilailla (taulukko 7).

Terveet tutkittavat

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

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

Kantasolusiirron saaneet potilaat

Letermoviirin AUC arvioitiin vaiheen 3 tutkimuksen (P001) tiedoista populaatiofarmakokineettisiä analyysejä käyttäen (ks. taulukko 6). Lääkeainealtistuksen erot hoito-ohjelmien välillä eivät ole kliinisesti merkittäviä. Teho oli yhdenmukainen kaikilla tutkimuksessa P001 todetuilla altistustasoilla.

Taulukko 6: Letermoviirin AUC-arvot (ng•hr/ml) kantasolusiirron saaneilla potilailla

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

Munuaissiirteen saaneet potilaat

Letermoviirin AUC arvioitiin vaiheen 3 tutkimuksen (P002) tiedoista populaatiofarmakokineettisiä analyysejä käyttäen (ks. taulukko 7). Teho oli yhdenmukainen kaikilla P002-tutkimuksessa todetuilla altistustasoilla.

Taulukko 7: Letermoviirin AUC-arvot (ng·h/ml) munuaissiirteen saaneilla potilailla

Hoito-ohjelma	Mediaani (90 %:n ennusteväli)*
480 mg suun kautta, ei siklosporiinia	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg suun kautta, siklosporiinin kanssa	57 700 (26 900, 135 000)

* Mediaanit ja 90 %:n ennustevälit perustuvat simulointeihin, joissa käytettiin vaiheen 3 tutkimustietoihin perustuvaa populaatiofarmakokineettistä mallia ja otettiin huomioon yksilöiden välinen vaihtelu.
Huom.: Laskimoon annetun letermoviirin farmakokinetiikkaa ei tutkittu munuaissiirteen saaneilla potilailla. Laskimoon antamisen jälkeen AUC-arvon oletetaan kuitenkin olevan samanlainen kuin mallin avulla ennustettu AUC-arvo tilanteessa, jossa letermoviiria on annettu laskimoon kantasolusiirron saaneille potilaille (taulukko 6).

Imeytyminen

Letermoviiri imeytyi nopeasti ja saavutti huippupitoisuuden plasmassa (T_{max}) 1,5–3,0 tunnin kuluttua (mediaani), ja pitoisuus pieneni kaksivaiheisesti. Kantasolusiirron saaneilla potilailla letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 35 %, kun letermoviiria annettiin 480 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ilman siklosporiinia. Hyötyosuuden yksilöiden välisen vaihtelun arvioitiin olevan noin 37 %. Munuaissiirteen saaneilla potilailla letermoviirin hyötyosuuden arvioitiin olevan noin 60 %, kun letermoviiria annettiin 480 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ilman siklosporiinia.

Siklosporiinin vaikutus

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

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

Ruoan vaikutus

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erittyminen

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kliininen tutkimus potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisensiirron jälkeen (P002-tutkimus)

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella letermoviirin AUC oli noin 12 % suurempi lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma vähintään 60 ml/min mutta alle 90 ml/min), 27 % suurempi kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma vähintään 30 ml/min mutta alle 60 ml/min) ja 35 % suurempi vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma vähintään 15 ml/min mutta alle 30 ml/min) kuin henkilöillä, joilla kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 90 ml/min. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Paino

Terveisiin tutkittaviin perustuvien populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 18,7 % pienempi 80–100 kg painavilla kuin 67 kg painavilla henkilöillä.

Munuaissiirteen saaneisiin potilaisiin perustuvan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella (P002-tutkimus) letermoviirin AUC:n arvioidaan olevan 26 % pienempi yli 80 kg painavilla kuin enintään 80 kg painavilla henkilöillä. Nämä erot eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Etninen tausta

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

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

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

Karsinogeneesi

6 kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin suun kautta RasH2-siirtogeenisille (Tg.RasH2) hiirille, ei todettu näyttöä ihmisen kannalta merkityksellisestä kasvainten muodostumisesta suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (150 mg/kg/vrk uroksilla ja 300 mg/kg/vrk naarailla).

Mutageneesi

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

Lisääntyminen

Hedelmällisyys

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

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

Yksilönkehitys

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauksissa on 28x1 tablettia yksittäispakatuissa polyamidi/alumiini/PVC – alumiini -läpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2023

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