プレバイミス錠 240 mg
プレバイミス点滴静注 240 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

当該内容については、[2.4.1 項]及び[2.5.1 項]参照。今後の本薬の開発計画については、以下に記載する。

本薬は本承認事項一部変更承認申請の適応以外に小児同種造血幹細胞移植（HSCT）患者及び小児臓器移植患者におけるヒトサイトメガロウイルス（CMV）感染症の発症抑制についての開発及び新剤形（顆粒剤）の開発を進めている。小児開発の意義及び計画の概略を以下に示す。

<u>小児で開発することの意義</u>

CMV は HSCT 及び臓器移植後の感染症の原因として知られている最も一般的なウイルスの一つである。HSCT 患者や腎移植患者等の免疫不全患者において CMV 感染の頻度は高く、CMV 感染は、移植後の死亡率の増加や長期予後不良と関連づけられている[5.4: 04G9FF]。

同種 HSCT 患者は免疫抑制状態にあるため、潜伏感染していた CMV の再活性化などによる CMV 感染リスクが増大する。CMV 抗体陽性率は年齢とともに上昇することから、HSCT 患者での高リスク因子である CMV 抗体陽性の小児 HSCT 患者（R+）の割合は成人 HSCT 患者よりも低いと考えられるものの、CMV 感染及び感染症の疾患経過は、小児と成人で大きく異ならないと言われている。小児 HSCT 患者の約75%が R＋又は D＋であるとの報告もあり、多くの小児 HSCT 患者が CMV 感染のリスクにさらされていると推定される。一方で、小児 HSCT 患者に対する CMV 感染症の発症抑制を適応とした抗ウイルス薬は承認されておらず、CMV 感染症を予防できる安全で有効な小児に対する薬剤が求められている。

臓器移植では、HSCT と異なり CMV 抗体陰性のレシピエント（R−）が、陽性ドナー（D+）からの移植を受けることによる初感染のリスクが最も高い。小児臓器移植患者では成人よりも CMV 未感染レシピエントの割合が高く[5.4: 501]、これらの患者は高い感染リスクを有している。本邦では、成人及び小児ともにバルガンシクロビルのみが臓器移植における CMV 感染症の発症抑制の適応で承認されている。バルガンシクロビルは、骨髄抑制などの副作用が持続することが報告されており、小児患者では毒性の影響が大きい。また小児では糸球体濾過量に応じて投与量を調整する必要があるため、特に移植後の腎機能が変動する腎移植患者では至適用量を維持することが難しい。そのため、骨髄毒性がなく、安全で、腎機能による用量調整が不要である CMV 感染症の予防薬が求められている。

レテルモビルは、安全性及び忍容性が高く、骨髄毒性の懸念が低い。このため、好中球減少等の副作用が特に懸念される HSCT 患者（成人）でも広く使用されており、小児 HSCT 患者での有用性も高いと予想される。また、腎機能による用量調整も不要であり、バルガンシクロビルを含めた他の抗 CMV 治療薬との交差耐性の懸念がないと想定されることから、小児臓器移植患者においても既存薬のアンメットメディカルニーズを満たす薬剤であると期待される。レテルモビル

の適応が小児 HSCT 患者及び小児臓器移植患者に拡大され、CMV 感染予防の選択肢が増えることは、臨床的に重要な意義があると考えている。

また、本薬は新剤形として顆粒剤も開発しており、小児が服用しやすい剤形に対するニーズを満たせる点からも、開発意義がある。

開発計画

CMV 感染及び感染症のリスクのある小児同種 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相試験（030試験）を実施し、レテルモビルの薬物動態（PK）及び CMV 感染症の発症抑制に対する有効性、安全性並びに忍容性を評価することとした。

HSCT 患者と腎移植を含む臓器移植患者のいずれにおいても、CMV 感染症の病因及び症状は成人患者と小児患者で類似していることから、小児患者でも成人患者で得られた曝露量と同程度であれば、同様の有効性及び安全性をもたらすことが期待される。

[redacted]は計画されていないものの、これまでに実施した臨床試験での評価により、小児 HSCT 患者にレテルモビルを申請予定用量で投与した際の曝露量は成人 HSCT 患者と重なっていたことに加え、成人 HSCT 患者と成人腎移植患者で良好な有効性及び安全性が認められたことから、[redacted]され、また[redacted]と予想される。

また、レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きいものの、肝機能が安定した成人腎移植患者におけるレテルモビルの PK は健康成人被験者と同様であったことから、[redacted]は、[redacted]と予想される。したがって、[redacted]は、[redacted]推奨される。

CTD 第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

表一覧
1.6　外国における使用状況等に関する資料
1.6.1　外国における使用状況等
1.6.2　外国の添付文書
1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）
1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）
1.6.2.1.2　EU 添付文書の概要（和訳）

表一覧

表 1.6.1-1　外国における本薬の使用状況
表 1.6.2-1　PREVYMIS を投与した HSCT 患者のうち、10%以上の被験者で報告され、発現割合がプラセボ群に比べて2%以上高かった全グレードの有害事象（001試験）
表 1.6.2-2　001試験で認められた臨床検査値異常の抜粋
表 1.6.2-3　002試験における臨床検査値異常の抜粋
表 1.6.2-4　潜在的に重大な薬物相互作用：薬物相互作用試験の結果、又は予測される相互作用に基づく推奨用量調節*（別途記載がない限り、表中の情報はシクロスポリンを併用薬しない場合の PREVYMIS との併用投与に適用）
表 1.6.2-5　PREVYMIS で特定された副作用
表 1.6.2-6　他の薬物との相互作用及び推奨用量

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

外国における本薬の使用状況は[表 1.6.1-1]のとおりである。

2024年1月現在、本薬が臓器移植患者に対するサイトメガロウイルス感染症の発症抑制を適応症として承認されている国又は地域はない。なお、腎移植患者に対するサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の適応については、米国及び EU を含む32の国又は地域で承認を取得済みである。

表 1.6.1-1　外国における本薬の使用状況

本薬が最初に承認された年月	2017年11月（カナダ、CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者における CMV 感染及び感染症の予防）
本薬の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況	すべての国で承認取得済み。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

PREVYMIS™／Merck Sharp & Dohme LLC

剤形・含量

錠剤

・PREVYMIS 240 mg 錠：黄色で楕円形の錠剤であり、片面に「591」、反対面にコーポレートロゴが刻印されている。

・PREVYMIS 480 mg 錠：うすい赤色で楕円形、両凸の錠剤であり、片面に「595」、反対面にコーポレートロゴが刻印されている。

注射剤

・PREVYMIS 240 mg/12 mL（20 mg/mL）注射剤：単回投与バイアルに入った澄明の溶液である。

・PREVYMIS 480 mg/24 mL（20 mg/mL）注射剤：単回投与バイアルに入った澄明の溶液である。

効能・効果

1. 造血幹細胞移植（HSCT）患者における CMV 予防

PREVYMIS の効能・効果は、サイトメガロウイルス（CMV）の血清抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者における CMV 感染及び感染症の予防である。

2. 腎移植患者における CMV 予防

PREVYMIS の効能・効果は、高リスク成人腎移植患者［CMV 血清抗体陽性のドナー／CMV 血清抗体陰性のレシピエント（D+/R−）］における CMV 感染症の予防である。

用法・用量

1. 用法・用量に関する重要な情報

PREVYMIS 錠

・本薬は食事の有無にかかわらず投与できる。

・錠剤はそのまま飲み込む。

PREVYMIS 注射剤

・PREVYMIS 注射剤は必ず0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌ポリエーテルスルホン（PES）インラインフィルターを通して投与する。

・末梢静脈カテーテル又は中心静脈カテーテルを介し、1時間かけて一定速度で点滴静注する。

・本剤の急速静注は行わないこと。

2.　成人患者での推奨用量

PREVYMIS の推奨用量は、480 mg を1日1回、経口又は静脈内投与である。

PREVYMIS とシクロスポリンを併用投与する場合、用量を調節すること。

PREVYMIS 注射剤はヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含有し、経口投与ができない患者にのみ使用すること。患者が錠剤を服用できる場合は直ちに PREVYMIS 錠に切り替えること。PREVYMIS 錠及び注射剤は、医師の判断で切り替えて使用することができ、製剤を切り替える際に用量調節は不要である。

＜HSCT＞

PREVYMIS は HSCT 当日から HSCT 後28日目の間（生着の有無を問わない）に開始し、HSCT 後100日目まで継続投与する。晩期 CMV 感染及び感染症のリスクがある患者には、HSCT 後200日目まで PREVYMIS を継続投与できる。

＜腎移植＞

PREVYMIS は移植当日から移植後7日目の間に開始し、移植後200日目まで継続投与する。

3.　患者のモニタリング

PREVYMIS による予防投与の完了後は、HSCT 患者における CMV の再活性化をモニタリングすることが望ましい。

4.　シクロスポリンと併用投与する場合の用量調節

PREVYMIS 錠又は注射剤とシクロスポリンを併用投与する場合は、PREVYMIS の用量を240 mg 1日1回投与に減量する。

・PREVYMIS の投与開始後にシクロスポリンの投与を開始する場合は、PREVYMIS の次回の用量を240 mg 1日1回投与に減量する。

・PREVYMIS の投与開始後にシクロスポリンの投与を中止する場合は、PREVYMIS の次回の用量を480 mg 1日1回投与に増量する。

・シクロスポリンの血中濃度の上昇により一時的に休薬する場合は、PREVYMIS の用量調節は不要である。

5. 腎機能障害患者

・クレアチニン・クリアランス（CrCL）が10 mL/min 超の患者では、腎機能障害に基づく PREVYMIS の用量調節は不要である。

・CrCL が10 mL/min 以下の患者又は透析患者でのデータは不足しており、PREVYMIS の推奨用量は得られていない。

・PREVYMIS 注射剤を投与中で CrCL が50 mL/min 未満の患者において、注射剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積するおそれがある。これらの患者では血清クレアチニン値を十分にモニタリングすること。

6. 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者での PREVYMIS の用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者への PREVYMIS の投与は推奨されない。

7. 静注液の調製及び投与方法

PREVYMIS 注射剤は30 mL 単回用量バイアルとして供給され、1バイアルあたり240 mg/12 mL（20 mg/mL）又は480 mg/24 mL（20 mg/mL）を含有する。調製及び投与方法は両用量で同じである。

PREVYMIS バイアルは1回使い切りである。残液はすべて廃棄すること。

調製及び投与方法

・PREVYMIS は必ず、静脈内投与前に希釈する。

・希釈前に、バイアルの内容物に変色及び不溶性異物がないか確認する。PREVYMIS 注射剤は無色澄明の溶液で製品由来の少量の半透明又は白色の微粒子が含まれている場合がある。

・溶液に濁りや変色、又は少量の半透明又は白色の微粒子以外の異物が認められた場合、そのバイアルを使用しないこと。

・PREVYMIS 注射剤は、可塑剤であるフタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）が材料に含まれる点

滴バッグ及び輸液セットを使用して投与しないこと。材料に DEHP を含まない点滴バッグ及び輸液セットのみを使用する。フタル酸エステルが含まれていない材料には DEHP も含まれていない。

・PREVYMIS バイアルを振盪しないこと。

・PREVYMIS 注射剤の単回投与バイアル1バイアルを、注射用生理食塩液［米国薬局方（USP）］又は注射用5%ブドウ糖液（USP）を含む250 mL プレフィルド点滴バッグに加え、穏やかに混和する。振盪しないこと。PREVYMIS 注射剤に化学的及び物理的に適合するのは生理食塩液及び5%ブドウ糖液のみである。

・適合性が確認されている材料を用いた点滴バッグ及び輸液セットを使用する。PREVYMIS 注射剤との適合が確認されている点滴バッグ及び輸液セットの材料を以下に示す。以下に記載されていない材料の点滴バッグ又は輸液セットを用いた PREVYMIS 注射剤の使用は推奨されない（ポリウレタンを含有する輸液チューブを用いた PREVYMIS 注射剤の使用は推奨されないことに注意すること）。

点滴バッグの材料：

ポリ塩化ビニル（PVC）、エチレン・酢酸ビニル共重合体（EVA）、及びポリオレフィン［ポリプロピレン及びポリエチレン（PE）］

輸液セット材料：

PVC、ポリエチレン（PE）、ポリブタジエン（PBD）、シリコンゴム（SR）、スチレン・ブタジエン共重合体（SBC）、スチレン・ブタジエン・スチレン共重合体（SBS）、及びポリスチレン（PS）

可塑剤：

トリメリット酸トリオクチル（TOTM）、及びフタル酸ベンジルブチル（BBP）

カテーテル：

X 線不透過性ポリウレタン

・希釈後の PREVYMIS 溶液は澄明で無色～黄色である。この範囲での色の変動は本薬の品質に影響しない。

・投与前の希釈液に不溶性異物及び変色がないか目視により確認する。

・希釈液に濁り、変色又は少量の半透明又は白色の微粒子以外の不溶性異物が認められる場合は廃棄すること。

・希釈液は室温で24時間、又は2°C～8°C（36°F～46°F）の冷蔵下で48時間まで保存可能である（この時間は、点滴バッグ内に希釈液を調整してから点滴終了までの時間が含まれる）。

・希釈液は、0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌ポリエーテルスルホン（PES）インラインフィルターを通して投与する。

・0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌 PES インラインフィルター以外のフィルターを通して投与してはならない。

・末梢静脈カテーテル又は中心静脈カテーテルを介し、点滴バッグのすべての内容物を1時間かけて一定速度で点滴静注する。

8. 静脈内投与に用いられる配合可能製剤

配合可能製剤

PREVYMIS 注射剤と選択した注射剤との物理的配合変化を、広く用いられる2種類の希釈液中で評価した。以下に記載した製剤及び希釈液の組合わせ以外の組合わせと PREVYMIS を、同一の静脈ライン（又はカニューレ）を介して同時に注入しないこと。併用薬の各添付文書を参照し、同時に併用した際の配合変化を確認すること。

注射用生理食塩液（USP）中で調製した場合の配合可能な製剤の一覧：

アンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、抗胸腺細胞グロブリン、カスポファンギン、ダプトマイシン、フェンタニルクエン酸塩、フルコナゾール、フロセミド、ヒトインスリン、硫酸マグネシウム、メトトレキサート、ミカファンギン

注射用5%ブドウ糖液（USP）中で調製した場合の配合可能な製剤の一覧：

アムホテリシン B（脂質複合体）*、anidulafungin、セファゾリンナトリウム、ceftaroline、セフトリアキソンナトリウム、ドリペネム、ファモチジン、葉酸、ガンシクロビルナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、モルヒネ硫酸塩、ノルエピネフリン酒石酸水素塩、pantoprazole sodium、塩化カリウム、リン酸カリウム、タクロリムス、telavancin、チゲサイクリン

*アムホテリシン B（脂質複合体）は PREVYMIS と配合可能であるが、アムホテリシン B リポソームは配合禁忌である。

9. 静脈内投与に用いられる配合禁忌製剤及びその他の物質

配合禁忌製剤

PREVYMIS 注射剤は、アミオダロン塩酸塩、アムホテリシン B リポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ロラゼパム、ミダゾラム、ミコフェノール酸モフェチル塩酸塩、オンダンセトロン塩酸塩、及びパロノセトロン塩酸塩とは配合禁忌である。

使用不可能な点滴バッグ及び輸液セットの材料

PREVYMIS 注射用濃縮液は、フタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）可塑剤及びポリウレタンを含有する輸液チューブセットを使用して投与しないこと。

禁忌

・PREVYMIS はピモジド又は麦角アルカロイドを投与中の患者では禁忌である。

○ピモジド：ピモジドを投与中の患者に PREVYMIS を併用投与すると、レテルモビルのチトクロム P450 3A（CYP3A）阻害によりピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT 延長及び torsades de pointes を引き起こすおそれがある。

○麦角アルカロイド：麦角アルカロイドを投与中の患者に PREVYMIS を併用投与すると、レテルモビルの CYP3A 阻害により麦角アルカロイド（エルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン）の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。

・PREVYMIS はピタバスタチン又はシンバスタチンとシクロスポリンを併用投与中の患者では禁忌である。PREVYMIS とシクロスポリンを併用投与すると、ピタバスタチン又はシンバスタチンの血中濃度の著しい上昇が生じ、ミオパチー又は横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。

警告及び使用上の注意

1.　薬物相互作用による副作用又は治療効果減弱のリスク

PREVYMIS と特定の薬物の併用投与は潜在的に重大な薬物相互作用を生じるおそれがあり、その一部は副作用（PREVYMIS 若しくは併用薬による）又は PREVYMIS 若しくは併用薬の治療効果減弱を引き起こすおそれがある。

これらの潜在的又は既知の重大な薬物相互作用を予防又は管理する手順（推奨用量を含む）は[表 1.6.2-4]を参照すること。PREVYMIS による治療前及び治療中は薬物相互作用の可能性を考慮すること。PREVYMIS による治療中は併用薬を再検討し、PREVYMIS 及び併用薬に関連した副作用をモニタリングすること。

副作用

1.　臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な状況下で行われるため、ある薬物の臨床試験で認められた副作用の発現割合は、他の薬物の臨床試験で認められた発現割合と直接比較することはできず、臨床で認められる発現割合を必ずしも反映しない。

CMV の血清抗体陽性の成人同種 HSCT 患者

＜HSCT 後14週（約100日）までの予防＞

被験者565例が無作為化され、PREVYMIS（373例）又はプラセボ（192例）を HSCT 後14週間投与した第III相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（001試験）において、PREVYMIS の安全性を評価した。有害事象は、治験薬を投与中又は投与終了／中止後2週間以内の被験者で報告された事象とした。有害事象及び臨床検査値異常の平均報告期間は、プラセボ群に比べて PREVYMIS 群で約22%分長かった。

心臓関連有害事象：

心臓関連有害事象の発現割合はプラセボ群（6%）に比べて PREVYMIS 群（13%）で高かった。最も多く認められた心臓関連有害事象は、頻脈（PREVYMIS 群：4%、プラセボ群：2%）及び心房細動（PREVYMIS 群：3%、プラセボ群：1%）であった。1件以上の心臓関連有害事象を発現した被験者のうち、軽度又は中等度の有害事象が報告された被験者の割合は、PREVYMIS 群で85%、プラセボ群で92%であった。

比較的よくみられる有害事象

PREVYMIS 群の10%以上の被験者で発現し、発現割合がプラセボ群に比べて2%以上高かった有害事象の発現割合を[表 1.6.2-1]に要約する。

表 1.6.2-1 PREVYMIS を投与した HSCT 患者のうち、10%以上の被験者で報告され、発現割合がプラセボ群に比べて 2%以上高かった全グレードの有害事象（001 試験）

有害事象	PREVYMIS (N=373)	Placebo (N=192)
悪心	27%	23%
下痢	26%	24%
嘔吐	19%	14%
末梢性浮腫	14%	9%
咳嗽	14%	10%
頭痛	14%	9%
疲労	13%	11%
腹痛	12%	9%

全体として、各群の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は同程度であった（PREVYMIS 群：13%、プラセボ群：12%）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害

事象は、悪心（PREVYMIS 群：2%、プラセボ群1%）であった。被験者1例で、PREVYMIS 錠から PREVYMIS 注射剤に変更して最初の点滴静注後に過敏性反応及びそれに関連した中等度の呼吸困難が発現し、投与を中止した。

臨床検査値異常

治験薬投与中又は投与終了／中止後2週間以内に報告された臨床検査値異常の抜粋を以下に示す。

表 1.6.2-2 001 試験で認められた臨床検査値異常の抜粋

	PREVYMIS (N=373)	Placebo (N=192)
好中球絶対数(cells/μL)		
< 500	19%	19%
500 – < 750	4%	7%
750 – < 1000	8%	9%
ヘモグロビン(g/dL)		
< 6.5	2%	1%
6.5 – < 8.0	14%	15%
8.0 – < 9.5	41%	43%
血小板(cells/μL)		
< 25000	27%	21%
25000 – < 50000	17%	18%
50000 – < 100000	20%	30%
血清クレアチニン (mg/dL)		
> 2.5	2%	3%
> 1.5 – 2.5	17%	20%

生着（定義：移植後、好中球絶対数が3日間連続して500/mm^{3}以上）までの期間の中央値はPREVYMIS 群で19日、プラセボ群で18日であった。

＜HSCT 後14週（約100日）から28週（約200日）までの予防＞

HSCT 後約100日目までの PREVYMIS 予防投与を完了した被験者218例を無作為化し、PREVYMIS（144例）又はプラセボ（74例）を HSCT 後28週（約200日）まで投与した第Ⅲ相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（040試験）において、PREVYMIS の安全性を評価した。有害事象は、治験薬を投与中又は投与終了／中止後2週間以内の被験者で報告された事象とした。

040試験において最も高頻度に報告された有害事象は、001試験において報告された有害事象に類似していた。有害事象により治験薬を中止した被験者は、PREVYMIS 群で5%、プラセボ群で1%であった。心臓関連有害事象の発現割合は PREVYMIS 群及びプラセボ群で各4%であった。

血液学的臨床検査値異常の発現割合は PREVYMIS 群とプラセボ群で同様であった。血清クレアチニン異常（1.5 mg/dL 超）が PREVYMIS 群の15%、及びプラセボ群の8%に発現した。

成人腎移植患者（D+/R−）

被験者589例に PREVYMIS（292例）又はバルガンシクロビル（297例）を移植後28週間投与した第Ⅲ相無作為化、二重盲検、実薬対照試験（002試験）において、PREVYMIS の安全性を評価した。有害事象は、治験薬を投与中又は投与終了／中止後2週間以内の被験者で報告された事象とした。これらの被験者において、PREVYMIS 群の被験者の10%以上で下痢が報告され、その頻度はバルガンシクロビル群よりも高かった（PREVYMIS 群：32%、バルガンシクロビル群：29%）。有害事象により治験薬を中止した被験者は、PREVYMIS 群で4%、バルガンシクロビル群では14%であった。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（PREVYMIS 群：1%、バルガンシクロビル群：2%）及び白血球減少症（PREVYMIS 群：1%、バルガンシクロビル群：5%）であった。

臨床検査値異常

移植後28週までに報告された臨床検査値異常の抜粋を以下に示す。

表 1.6.2-3 002 試験における臨床検査値異常の抜粋

	PREVYMIS N=292	バルガンシクロビル N=297
好中球絶対数（cells/μL）		
＜500	2%	7%
500 – ＜750	1%	4%
750 – ＜1000	1%	8%
＜1000の合計	5%	18%
ヘモグロビン（g/dL）		
＜6.5	2%	0%
6.5 – ＜8.0	4%	5%
8.0 – ＜9.5	29%	32%
＜9.5の合計	34%	37%
血小板（cells/μL）		
＜50000	0%	0%
50000 – ＜100000	1%	3%
＜100000の合計	1%	3%

白血球（cells/μL）		
＜1000	1%	2%
1000 – ＜2000	5%	19%
2000 – ＜2500	4%	14%
＜2500の合計	10%	35%
血清クレアチニン（mg/dL）		
＞2.5	24%	22%
＞1.5 – 2.5	49%	52%
＞1.5の合計	73%	73%

薬物相互作用

1. 他の薬剤が PREVYMIS に与える潜在的作用

レテルモビルは、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1/3（OATP 1B1/3）及び P 糖蛋白（P-gp）トランスポーター、並びに UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1A1/3（UGT1A1/3）酵素の基質である。PREVYMIS と OATP1B1/3トランスポーターを阻害する薬剤を併用投与すると、レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある[表 1.6.2-4]）。

PREVYMIS とトランスポーター（P-gp など）及び／又は酵素（UGT など）の誘導剤の併用投与は、レテルモビルの血漿中濃度を低下させる可能性があるため推奨されない[表 1.6.2-4]。

2. PREVYMIS が他の薬剤に与える潜在的作用

PREVYMIS とミダゾラムを併用投与すると、ミダゾラムの血漿中濃度が上昇することから、レテルモビルが中程度の CYP3A 阻害剤であることが示唆されている。PREVYMIS と CYP3A4基質である薬剤を併用投与すると、併用投与した CYP3A 基質の血漿中濃度の臨床的に意味のある上昇を生じるおそれがある[表 1.6.2-4]。

レテルモビルは OATP1B1/3トランスポーターの阻害剤である。PREVYMIS と OATP1B1/3トランスポーター基質である薬剤を併用投与すると、併用投与した OATP1B1/3基質の血漿中濃度の臨床的に意味のある上昇を生じるおそれがある[表 1.6.2-4]。

PREVYMIS とシクロスポリンを併用投与する場合、併用投与した薬剤に対する CYP3A 及び OATP1B1/3を介した薬物相互作用の程度は異なる可能性がある。シクロスポリンとの薬物相互作用に関する情報について、シクロスポリンの添付文書を参照すること。

3. 確立した薬物相互作用及び他の潜在的に重大な薬物相互作用

PREVYMIS を投与するために併用薬の用量調節を行う場合、PREVYMIS の投与が終了した後に用量を再調節すること。

確立した薬物相互作用又は潜在的で臨床的に重大な薬物相互作用の一覧を[表 1.6.2-4]に示す。

PREVYMIS を用いて実施した試験、又は PREVYMIS により生じるとの予測に基づく薬物相互作用を記載した。

表 1.6.2-4 潜在的に重大な薬物相互作用：薬物相互作用試験の結果、又は予測される相互作用に基づく推奨用量調節*（別途記載がない限り、表中の情報はシクロスポリンを併用薬しない場合の PREVYMIS との併用投与に適用）

併用薬の分類/排泄経路：薬剤名	血中濃度への影響†	臨床的コメント
抗不整脈薬		
アミオダロン	↑アミオダロン	併用時はアミオダロンに関連した有害事象が発現していないか患者の状態を十分に観察すること。PREVYMIS の併用時は、アミオダロンの血漿中濃度を頻繁にモニタリングすること。
抗生剤		
nafcillin	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS と nafcillin の併用投与は推奨しない。
抗凝固薬		
ワルファリン	↓ワルファリン	PREVYMIS とワルファリンの併用時は、INR を頻繁にモニタリングすること‡。
抗てんかん薬		
カルバマゼピン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とカルバマゼピンの併用投与は推奨しない。
フェノバルビタール	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とフェノバルビタールの併用投与は推奨しない。
フェニトイン	↓レテルモビル ↓フェニトイン	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とフェニトインの併用投与は推奨しない。
糖尿病治療薬		
例： グリベンクラミド、レパグリニド、ロシグリタゾン	↑グリベンクラミド ↑レパグリニド ↑ロシグリタゾン	PREVYMIS とグリベンクラミド、レパグリニド、ロシグリタゾンの併用時は、血糖値を頻繁にモニタリングすること‡。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、レパグリニドの投与は推奨しない。
抗真菌薬		
ボリコナゾール§	↓ボリコナゾール	併用が必要な場合は、ボリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること‡。
抗抗酸菌薬		
リファブチン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とリファブチンの併用投与は推奨しない。
リファンピシン§	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とリファンピシンの併用投与は推奨しない。
抗精神病薬		
ピモジド	↑ピモジド	QT 延長及び torsades de pointes を引き起こすおそれがあるため、併用禁忌である。

チオリダジン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とチオリダジンの併用投与は推奨しない。
エンドセリン受容体拮抗薬		
ボセンタン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とボセンタンの併用投与は推奨しない。
麦角アルカロイド		
エルゴタミン含有製剤 ジヒドロエルゴタミン	↑エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン	麦角中毒を引き起こすおそれがあるため、併用は禁忌である。
ハーブ製品		
セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とセント・ジョーンズ・ワートの併用投与は推奨しない。
HIV 治療薬		
エファビレンツ	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とエファビレンツの併用投与は推奨しない。
エトラビリン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とエトラビリンの併用投与は推奨しない。
ネビラピン	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とネビラピンの併用投与は推奨しない。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
アトルバスタチン§	↑アトルバスタチン	PREVYMIS とアトルバスタチンの併用時は、アトルバスタチンの投与量は20mg／日を超えないこと‡。ミオパチーと横紋筋融解症について患者の状態を十分に観察すること。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、アトルバスタチンの投与は推奨しない。
ピタバスタチン シンバスタチン	↑HMG-CoA 還元酵素阻害薬	PREVYMIS とピタバスタチン又はシンバスタチンの併用投与は推奨しない。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、ピタバスタチン又はシンバスタチンの血中濃度の著しい上昇が生じ、ミオパチー又は横紋筋融解症を引き起こすおそれがあるため、ピタバスタチン又はシンバスタチンは併用禁忌である。
フルバスタチン、lovastatin、プラバスタチン、ロスバスタチン、	↑HMG-CoA 還元酵素阻害剤	PREVYMIS とこれらのスタチン製剤の併用時は、スタチン製剤の減量が必要になる可能性がある‡。ミオパチーと横紋筋融解症について患者の状態を十分に観察すること。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、lovastatin の投与は推奨しない。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、スタチン製剤の添付文書中の推奨用量を参照すること。

免疫抑制剤		
シクロスポリン§	↑シクロスポリン ↑レテルモビル	PREVYMIS の用量を240mg 1日1回に減少すること。 PREVYMIS との併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること‡。
シロリムス§	↑シロリムス	PREVYMIS との併用時及び中止時には、シロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シロリムスの用量を調節すること‡。 PREVYMIS とシクロスポリン及びシロリムスの併用時は、シロリムスの添付文書中の推奨用量に関する処方情報を参照すること‡。
タクロリムス§	↑タクロリムス	PREVYMIS との併用時及び中止時には、タクロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、タクロリムスの用量を調節すること‡。
プロトンポンプ阻害薬		
オメプラゾール	↓オメプラゾール	患者のモニタリング及び必要に応じて用量調節を行うこと。
パントプラゾール	↓パントプラゾール	患者のモニタリング及び必要に応じて用量調節を行うこと。
覚醒促進剤		
モダフィニル	↓レテルモビル	PREVYMIS の効果減弱の可能性があるため、PREVYMIS とモダフィニルの併用投与は推奨しない。
CYP3A の基質		
例：alfentanil、フェンタニル、ミダゾラム、キニジン	↑CYP3A の基質	CYP3A の基質との併用については、CYP3A の基質の添付文章中の中程度の CYP3A 阻害薬と併用時の推奨用量を参照のこと‡。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用時は、CYP3A の基質への併合効果により強力な CYP3A 阻害薬となる可能性がある。CYP3A の基質の添付文章中の強力な CYP3A 阻害薬と併用時の推奨用量を参照のこと‡。 CYP3A の基質であるピモジド及び麦角アルカロイドは併用禁忌である。
* 本表は全ての作用を網羅していない。 † ↓ =低下，↑=上昇 ‡ 添付文書参照 § これらの相互作用は検討済みである。		

4. PREVYMIS と臨床的に重大な相互作用がない薬剤

レテルモビルとアシクロビル、ジゴキシン、ミコフェノール酸モフェチル、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、エチニルエストラジオール、及びレボノルゲストレルの臨床

薬物相互作用試験において、臨床的に重大な相互作用は認められなかった。

特定の集団での使用

1. 妊婦

リスクの概要

ヒトでの利用可能なデータが不十分であるため、PREVYMIS の妊娠転帰に対するリスクの有無は確立していない。動物を用いた生殖試験では、器官形成期のラットで胚・胎児毒性（胎児奇形を含む）が認められ、このときのレテルモビルの曝露量［濃度－時間曲線下面積（AUC）］は臨床推奨用量（RHD）投与時のヒトでの曝露量の11倍であった。ウサギでは、母動物の毒性を示さなかった曝露量（レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の最大2倍）で胚・胎児発生毒性は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の発生試験では、母動物のレテルモビル曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の約2倍となる用量で全同腹仔死亡が認められた（データ参照）。

妊婦の対象患者に対する主要な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団で臨床的に認知された妊娠における主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

データ

動物データ

妊娠6～17日のラットにレテルモビル 0、10、50、又は250 mg/kg/day を経口投与した。骨格奇形及び臍帯短縮等の発生毒性が250 mg/kg/day（レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の約11倍）で認められた。さらに、胎児の体重減少及び骨格変異（母動物の毒性による）が同用量で認められた。胚・胎児毒性が50 mg/kg/day（レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の約3倍）で認められた。

妊娠6～20日のウサギにレテルモビル 0、25、75、又は225 mg/kg/day を経口投与した。自然流産、着床後死亡の増加、及び骨格変異等の発生毒性が母動物の毒性の用量（225 mg/kg/day；レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の約2倍）で認められた。75 mg/kg/day（レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量より少ない）では胚・胎児毒性は認められなかった。

出生前及び出生後の発生試験では、妊娠6日～授乳22日のラットにレテルモビル 0、10、45、又は180 mg/kg/day を経口投与した。分娩後／授乳4日までに、180 mg/kg/day（レテルモビルの曝露量が RHD 投与時のヒトでの曝露量の約2倍）を投与された妊娠雌23匹中5匹で死産又は母動物の育児放棄と考えられる全同腹仔死亡が認められた。生存した仔動物では、同用量で膣開口及び耳介展開のわずかな発育遅延、並びに体重増加の減少が認められた。45 mg/kg/day（レテルモビルの曝露量

が RHD 投与時のヒトでの曝露量と同程度）では毒性は認められなかった。

2. 授乳婦

リスクの概要

レテルモビルのヒト乳汁中への移行、ヒトの乳汁産生への影響、又は哺乳児への影響は不明である。

授乳ラット投与時には、レテルモビルは乳汁中及び哺育仔動物の血液中へ移行した（データ参照）。

授乳による発育及び健康上の有益性と、母体の PREVYMIS の臨床上の必要性及び PREVYMIS 又は母体の状態に基づき哺乳児に発現する可能性がある副作用を総合的に検討すること。

データ

授乳試験において、分娩後／授乳10日のラットにレテルモビルを静脈内投与（10 mg/kg）時、レテルモビルは乳汁中に移行した。出生前及び出生後の発生試験において、レテルモビルは分娩後／授乳21日の哺育仔動物の血中にも移行した。

3. 妊娠する可能性のある男女

不妊

レテルモビルのヒトの生殖能力に対する影響に関するデータはない。精巣毒性による生殖能力低下が雄ラットで認められた。

4. 小児

18歳未満の患者での PREVYMIS の安全性及び有効性は確立していない。

5. 高齢者

001試験で PREVYMIS を投与した被験者373例のうち、56例（15%）が65歳以上であった。040試験で PREVYMIS を投与した被験者144例のうち、32例（22%）が65歳以上であった。002試験で PREVYMIS を投与した被験者292例のうち、48例（16%）が65歳以上であった。いずれの試験でも高齢被験者と若年被験者で安全性及び有効性は類似していた。年齢による PREVYMIS の用量調節は不要である。

6. 腎機能障害患者

CrCL が10 mL/min 超（Cockcroft-Gault の式による）の患者では、腎機能障害による PREVYMIS の用量調節は不要である。末期（CrCL が10 mL/min 未満）の腎機能障害患者（透析患者を含む）で使用経験はない。

CrCL が50 mL/min 未満の患者に PREVYMIS 注射剤を投与する際には、注射剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積するおそれがあるため、血清クレアチニン値を十分に観察すること。

7. 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者での PREVYMIS の用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者での PREVYMIS の使用は推奨しない。

過量投与

PREVYMIS の過量投与時の固有の解毒剤はない。過量投与が生じた際には、患者に副作用の徴候がないか観察し、必要に応じ適切な対症療法を実施すること。

PREVYMIS の除去に透析が有用かどうかは不明である。

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

（錠剤及び注射剤それぞれの添付文書の記載が異なる部分のみ剤形を明記した。）

販売名／販売会社名

PREVYMIS／Merck Sharp & Dohme B.V.

剤形・含量

錠剤

・PREVYMIS 240 mg フィルムコーティング錠：レテルモビル240 mg を含有する。16.5 mm × 8.5 mm の黄色で楕円形の錠剤であり、片面に「591」、反対面にコーポレートロゴが刻印されている。

・PREVYMIS 480 mg フィルムコーティング錠：レテルモビル480 mg を含有する。21.2 mm × 10.3 mm のうすい赤色で楕円形、両凸の錠剤であり、片面に「595」、反対面にコーポレートロゴが刻印されている。

注射剤

・PREVYMIS 240 mg 点滴液用濃縮液：1バイアル（12 mL）にレテルモビル240 mg（20 mg/mL）を含有する。無色澄明の溶液である。

・PREVYMIS 480 mg 点滴液用濃縮液：1バイアル（24 mL）にレテルモビル480 mg（20 mg/mL）を含有する。無色澄明の溶液である。

効能・効果

PREVYMIS の効能・効果は、サイトメガロウイルス（CMV）の血清抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における CMV 再活性化及び感染症の予防である。

PREVYMIS の効能・効果は、CMV 血清抗体陽性のドナーから腎移植を受けた CMV 血清抗体陰性の成人患者（D+/R−）における CMV 感染症の予防である。

抗ウイルス薬の適切な使用に関して公表されたガイダンスを参考にすること。

用法・用量

PREVYMIS は、同種 HSCT 又は腎移植を受けた患者の管理の経験を有する医師が投与を開始すること。

用量

錠剤：PREVYMIS は、点滴液用濃縮液（240 mg 及び480 mg）も入手できる。

注射剤 : PREVYMIS は、経口剤（240 mg 及び480 mg のフィルムコーティング錠）も入手できる。

PREVYMIS の錠剤及び注射剤は、医師の判断で切り替え可能であり、用量調節は必要ない。

PREVYMIS の推奨用量は、480 mg の1日1回投与である。

＜HSCT＞

PREVYMIS の投与は HSCT 後に開始する。HSCT 当日から、遅くとも HSCT 後28日目までに開始する。生着の時期にかかわらず開始できる。PREVYMIS による予防は、HSCT 後100日目まで継続すること。

PREVYMIS による HSCT 後100日を超える長期予防は、晩期 CMV 感染のリスクが高い一部の患者に有益な場合がある。PREVYMIS の投与期間が200日を超えた場合の安全性及び有効性は臨床試験で検討されていない。

＜腎移植＞

PREVYMIS の投与は腎移植当日から、遅くとも移植後7日目までに開始し、移植後200日目まで継続すること。

＜用量調節＞

PREVYMIS をシクロスポリンと併用する場合は、PREVYMIS の用量を240 mg の1日1回投与に減量する。

- PREVYMIS の投与開始後にシクロスポリンの投与を開始する場合は、次回の投与から PREVYMIS の用量を240 mg の1日1回投与に減量する。
- PREVYMIS 開始後にシクロスポリンの投与を中止する場合は、次回の投与から PREVYMIS の用量を480 mg の1日1回投与に増量する。
- シクロスポリンの血中濃度上昇のために一時的に休薬する場合は、PREVYMIS の用量調節は必要ない。

＜服用を忘れた場合＞

錠剤

PREVYMIS の服用を忘れた場合、気付いた時点に忘れた分を直ちに服用するよう患者に指導する。次回服用時点までに服用忘れに気付かなかった場合、忘れた分は服用せず、予定した投与スケジュールに戻るよう指導する。次回服用時に2回分を服用したり、処方量を超える用量を服用したりしてはならない。

注射剤

予定時間に投与できなかった場合は、できるだけ早く投与する。次回の予定時間になった場合は、忘れた分の投与を省略して、予定した投与スケジュールに従う。次回投与時に2回分の用量にしたり、処方量を超える用量を投与したりしてはならない。

特別な集団

＜高齢者＞

年齢による PREVYMIS の用量調節は必要ない。

＜肝機能障害＞

肝機能障害が軽度（Child-Pugh 分類 A）から中等度（Child-Pugh 分類 B）であれば、PREVYMIS の用量調節は必要ない。肝機能障害が重度（Child-Pugh 分類 C）の患者に対して、PREVYMIS の投与は推奨されない。

＜肝腎機能障害＞

中等度の肝機能障害と中等度又は重度の腎機能障害を併発した患者に対して、PREVYMIS の投与は推奨されない。

＜腎機能障害＞

軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対して PREVYMIS の用量調節は推奨されない。透析の有無を問わず末期の腎機能障害を有する患者に対して推奨用量は設定できない。末期の腎機能障害を有する患者における有効性及び安全性は明らかになっていない。

注射剤

PREVYMIS 注射剤はヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含有する。レテルモビルの静脈内投与により予想されるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの臨床的曝露は、レテルモビル480 mg で約3600 mg／日と想定される。レテルモビルの静脈内投与を最長47日間にわたり実施した臨床試験で、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する腎障害は報告されなかった。中等度又は重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが50 mL/min 未満）の患者に PREVYMIS を投与した場合、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積する可能性がある。このような患者では、血清クレアチニン値を慎重にモニタリングする必要がある。

＜小児集団＞

18歳未満の患者における PREVYMIS の安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。

用法

錠剤

経口投与用。

錠剤はそのまま飲み込み、食事の有無にかかわらず投与できる。割ったり、砕いたり、かみ砕いたりしないこと。

注射剤

静脈内投与用。

PREVYMIS 注射剤は、投与前に希釈する必要がある。

PREVYMIS 希釈液は、0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌ポリエーテルスルホン（PES）インラインフィルターを通して投与する。希釈液は0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌 PES インラインフィルター以外のフィルターを通して投与してはならない。

PREVYMIS の投与法は、点滴による静脈内投与のみである。PREVYMIS を急速静注入してはならない。

PREVYMIS を希釈後、末梢又は中心静脈カテーテルを介した静脈内点滴により全体で約60分かけて投与する。点滴用バッグの内容物をすべて投与すること。

禁忌

有効成分又は添加物の一覧に示すいずれかに対する過敏症。

ピモジドとの併用投与。

麦角アルカロイドとの併用投与。

セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）との併用投与。

レテルモビルをシクロスポリンと併用する場合：ダビガトラン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンは併用禁忌である。

警告及び使用上の注意

HSCT 患者における CMV DNA のモニタリング

レテルモビルの安全性及び有効性は、第III相試験（001試験）において、予防投与開始前に CMV DNA 検査の結果が陰性の HSCT 患者で確立されている。移植後14週までは週1回、その後の24週までは隔週1回、CMV DNA のモニタリングが行われた。臨床的に意味のある CMV 血症（DNAemia）又は CMV 感染症がみられる場合は、レテルモビルの予防投与が中止され、標準治療である先制治療又は治療が開始された。レテルモビルの予防投与を開始した後にベースライン時の CMV DNA 検査が陽性であることが明らかになった患者では、先制治療の開始基準を満たしていなければ、予防投与の継続が可能であった。

薬物相互作用による副作用又は治療効果減弱のリスク

PREVYMIS と特定の薬物の併用投与では、既知の又は潜在的な、重大な薬物相互作用の可能性があり、その結果、以下を引き起こすおそれがある。

- 併用薬又はレテルモビルの曝露量増加による臨床的に重大な副作用発現
- 併用薬の血漿中濃度が著しく減少することによる併用薬の治療効果減弱

これらの既知の又は潜在的な重大な薬物相互作用を予防又は管理する手順については、推奨用量を含め、[表 1.6.2-6]参照のこと。

薬物相互作用

治療域の狭い CYP3A 基質の薬物（alfentanil、フェンタニル、キニジンなど）を PREVYMIS と併用すると、CYP3A 基質の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、慎重に投与すること。注意深いモニタリング及び併用する CYP3A 基質の用量調節が推奨される。

シクロスポリン、タクロリムス、シロリムスについては、レテルモビルとの併用投与の開始時又

は中止時に加え、レテルモビルの投与経路変更時も、最初の2週間はそれら薬剤のモニタリングを強化することが推奨される。

レテルモビルは、薬物代謝酵素及びトランスポーターの中程度の誘導剤である。これらの薬物代謝酵素及びトランスポーターにより代謝及び輸送される一部の薬物では、これらの誘導により血漿中濃度が低下するおそれがある。そのため、ボリコナゾールに対しては、治療薬モニタリングが推奨される。ダビガトランとの併用は、ダビガトランの有効性が減弱するリスクがあるため避けること。

多くのスタチン系薬剤など、OATP1B1/3により輸送される薬剤では、レテルモビルとの併用によりそれらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある（[表 1.6.2-6]参照）。

0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌 PES インラインフィルターを介した投与

PREVYMIS 点滴静注用液には、製品に関連する半透明または白色の小さな粒子がわずかに含まれていることがある。

PREVYMIS 希釈液の投与では、これらの製品関連粒子がバイアルまたは希釈液中で目視できるかどうかにかかわらず、必ず0.2 µm 又は0.22 µm の滅菌 PES インラインフィルターを使用する必要がある。

<u>添加物</u>

錠剤

PREVYMIS には乳糖水和物が含まれている。希な遺伝的疾患であるガラクトース不耐症、全ラクターゼ欠乏症、又はグルコース-ガラクトース吸収不良の患者は、本製品を服用してはならない。

注射剤

ナトリウム

本薬240 mg バイアルには、23 mg（又は1 mmol）のナトリウムが含まれている。これは WHO が推奨する成人の1日最大ナトリウム摂取量2 g の1.15%に相当する。ナトリウム管理のための食事療法を受けている患者では、これを考慮しておくこと。

本薬 480 mg バイアルには、46 mg（又は2 mmol）のナトリウムが含まれている。これは WHO が推奨する成人の1日最大ナトリウム摂取量2 g の2.30%に相当する。ナトリウム管理のための食事療法を受けている患者では、これを考慮しておくこと。

シクロデキストリン

本薬は12 mL バイアル中にヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（シクロデキストリン）を1800 mg 含有する（用量240 mg）。

本薬は24 mL バイアル中にヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（シクロデキストリン）を3600 mg 含有する（用量480 mg）。

副作用

安全性プロファイルの要約

PREVYMIS の安全性評価は、3つの第Ⅲ相臨床試験に基づいている。

＜HSCT＞

001試験では、HSCT 患者565例が移植後14週まで PREVYMIS 又はプラセボの投与を受け、移植後24週まで安全性について追跡された。最も高頻度で報告された副作用のうち、PREVYMIS 群の被験者の1%以上で発現し、プラセボ群より高頻度であった事象は、悪心（7.2%）、下痢（2.4%）及び嘔吐（1.9%）であった。PREVYMIS の中止に至った副作用で、特に最も高頻度で報告されたものは、悪心（1.6%）、嘔吐（0.8%）及び腹痛（0.5%）であった。

040試験では、HSCT 患者218例が HSCT 後14週（約100日）から28週（約200日）まで PREVYMIS 又はプラセボの投与を受け、HSCT 後48週まで安全性について追跡された。報告された副作用は、001試験で確認された PREVYMIS の安全性プロファイルに一致した。

＜腎移植＞

002試験では、腎移植患者292例が移植後28週（約200日）まで PREVYMIS の投与を受けた。

副作用の表形式の要約

以下の副作用は、臨床試験で PREVYMIS を投与した患者で特定されたものである。[表 1.6.2-5]に、器官別大分類及び発現頻度別に副作用を示す。発現頻度は、非常に高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、又は非常にまれ（1/10,000未満）として定義する。

表 1.6.2-5 PREVYMIS で特定された副作用

発現頻度	副作用
免疫系障害	
低頻度	過敏症
代謝および栄養障害	
低頻度	食欲減退
神経系障害	
低頻度	味覚異常、頭痛
耳および迷路障害	
低頻度	回転性めまい
胃腸障害	
高頻度	悪心、下痢、嘔吐
低頻度	腹痛
肝胆道系障害	
低頻度	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
筋骨格系および結合組織障害	
低頻度	筋痙縮
腎および尿路障害	
低頻度	血中クレアチニン増加
一般・全身障害および投与部位の状態	
低頻度	疲労、末梢性浮腫

副作用が疑われる場合の報告

医薬品承認後に副作用が疑われる場合の報告は重要である。これにより医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングが可能になる。副作用が疑われる場合は、付録 V に一覧を示す国内報告制度を介して報告することが医療従事者に求められる。

薬物相互作用

レテルモビル投与レジメン間の曝露量の違いに関する一般情報

- レテルモビルの血漿中曝露量の推定値は、投与レジメンにより異なる。そのため、レテルモビルの薬物相互作用による臨床的結果は、レテルモビルの投与経路及びシクロスポリン併用の有無に依存する。

レテルモビルに対する他の薬物の影響

レテルモビルの in vivo での消失経路は、胆汁排泄及びグルクロン酸抱合である。これらの経路の相対的な重要性は不明である。いずれの消失経路も肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3が介在する肝細胞への能動的な取り込みが関与する。肝取り込み後のレテルモビルのグルクロン酸抱合は UGT1A1/3が関与する。また、レテルモビルは肝臓及び腸で P-糖蛋白（P-gp）

及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を介して排出されると考えられる。

薬物代謝酵素又はトランスポーターの誘導剤

PREVYMIS をこれらの誘導剤と併用投与すると、レテルモビルの血漿中濃度が低下することが予想される。

シクロスポリンと併用せずレテルモビルを経口投与する場合：

レテルモビルの曝露量が治療域を下回る可能性があるため、強力な又は中程度のトランスポーター（P-gp 等）及び／又は酵素（UGT 等）の誘導剤と PREVYMIS（シクロスポリン併用又は非併用）を併用投与しないこと（[表 1.6.2-6]参照）。- 強力な誘導剤の例としては、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、St John´s wort（セイヨウオトギリソウ）、リファブチン、フェノバルビタールなどがある。

- 中程度の誘導剤の例としては、チオリダジン、モダフィニル、リトナビル、ロピナビル、エファビレンツ、エトラビリンなどがある。

リファンピシンの併用投与により、レテルモビルの血漿中濃度は初期に上昇したが（OATP1B1/3 及び／又は P-gp 阻害による）、臨床的に意味のあるものではなかった。その後、リファンピシンの併用投与を継続したところ、レテルモビルの血漿中濃度は臨床的に意味のある低下を示した（P-gp/UGT の誘導による）（[表 1.6.2-6]参照）。

シクロスポリンと併用した場合のレテルモビルに対する他の薬物の影響

OATP1B1/3の阻害剤

OATP1B1/3トランスポーターの阻害剤である薬物と PREVYMIS を併用投与すると、レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。PREVYMIS をシクロスポリン（強力な OATP1B1/3阻害剤）と併用投与する場合の PREVYMIS の推奨用量は、240 mg の1日1回投与である（[表 1.6.2-6]参照）。シクロスポリンとレテルモビルの併用に他の OATP1B1/3阻害剤を追加する場合は、慎重に投与することが推奨される。

- OATP1B1阻害剤の例としては、ゲムフィブロジル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、一部のプロテアーゼ阻害薬（アタザナビル、シメプレビル）などがある。

P-gp/BCRP の阻害剤

In vitro 試験の結果に基づくと、レテルモビルは P-gp/BCRP の基質である。P-gp/BCRP の阻害によ

るレテルモビルの血漿中濃度の変化は、臨床的に重要ではなかった。

- P-gp/BCRP 阻害剤の例としては、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ベラパミル、キニジン、フルボキサミン、ranolazine、一部の HIV プロテアーゼ阻害薬などがある。

他の薬物に対するレテルモビルの影響

＜主に代謝を介して消失するか、能動輸送による影響を受ける薬物＞

レテルモビルは、in vivo で薬物代謝酵素及びトランスポーターに対して概ね誘導剤として作用する。特定の薬物代謝酵素又はトランスポーターがいずれも阻害されない限り（下記参照）、誘導が予想される。そのため、主に代謝を介して、又は能動輸送によって消失する薬物とレテルモビルを併用投与すると、その薬物の血漿中曝露量が減少し、有効性が減弱するおそれがある。

誘導作用の程度は、レテルモビルの投与経路及びシクロスポリン併用の有無に依存する。

誘導作用が最大に達するのは、レテルモビル投与開始から10～14日後と予想される。影響を受ける特定の薬物が定常状態に達するまでに要する時間は、血漿中濃度が最大に達するまでに要する時間にも影響を及ぼす。

In vitro 試験の結果に基づくと、レテルモビルは、臨床用量投与時の in vivo の血中濃度で、CYP3A、CYP2C8、CYP2B6、BCRP、UGT1A1、OATP2B1及び OAT3の阻害剤である。CYP2C19に対する影響に加えて、CYP3A4、P-gp、OATP1B1/3に対する広範囲な影響を検討した in vivo 試験が利用可能である。他の薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する in vivo での影響は不明である。詳細な情報を以下に示す。

ピペラシリン／タゾバクタム、アムホテリシン B 及びミカファンギンの曝露量に対してレテルモビルが及ぼす影響の有無は不明である。これらの薬物とレテルモビルの相互作用は検討されていない。理論的には、誘導のために曝露量が低下するリスクがあるが、影響の程度及びそれによる臨床的意義は今のところ不明である。

＜CYP3A による代謝を受ける薬物＞

レテルモビルは、in vivo で中程度の CYP3A 阻害剤である。ミダゾラム（CYP3A 基質）の経口投与と PREVYMIS を併用投与すると、ミダゾラムの血漿中濃度が2～3倍に上昇する。CYP3A 基質と PREVYMIS を併用投与すると、CYP3A 基質の血漿中濃度に臨床的に意味のある上昇がみられる場合がある。

- このような薬物の例としては、特定の免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス

など)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アミオダロンなどがある（[表 1.6.2-6]参照)。ピモジド及び麦角アルカロイドは禁忌である。

CYP3A 阻害作用の程度は、レテルモビルの投与経路及びシクロスポリン併用の有無に依存する。

時間依存的な阻害及び同時に起こる誘導のために、10～14日後まで薬物代謝酵素の阻害作用が現れないことがある。影響を受ける特定の薬物が定常状態に達するまでに要する時間は、血漿中濃度が最大となるまでに要する時間にも影響を及ぼす。投与を終了しても、阻害作用が消失するまでに10～14日かかる。モニタリングを実施する場合は、レテルモビル投与の開始後及び終了後に加え、レテルモビルの投与経路を変更した後も、最初の2週間は注意深くモニタリングを実施することが推奨される。

＜OATP1B1/3により輸送される薬物＞

レテルモビルは、OATP1B1/3トランスポーターの阻害剤である。OATP1B1/3の基質である薬物をPREVYMIS と併用投与すると、その薬物の血漿中濃度に臨床的に意味のある上昇がみられる場合がある。

- このような薬物の例としては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フェキソフェナジン、レパグリニド、glyburide などがある（[表 1.6.2-6]参照)。シクロスポリン非併用下でレテルモビルを投与した場合は、レテルモビルの静脈内投与後の影響は、経口投与後よりも顕著である。

併用投与する薬物に対する OATP1B1/3の阻害の程度は、PREVYMIS をシクロスポリン（強力なOATP1B1/3阻害剤）と併用投与した場合に増大する可能性がある。OATP1B1/3の基質を投与中にレテルモビルのレジメンを変更する場合は、このことを考慮する必要がある。

＜CYP2C9及び／又は CYP2C19による代謝を受ける薬物＞

ボリコナゾール（CYP2C19基質の1つ）と PREVYMIS を併用投与すると、ボリコナゾールの血漿中濃度が大幅に低下することから、レテルモビルが CYP2C19の誘導剤であることが示される。CYP2C9も誘導される可能性がある。レテルモビルにより CYP2C9及び／又は CYP2C19の基質の曝露量が低下し、基質の血中濃度が治療域を下回るおそれがある。

- このような薬物の例としては、ワルファリン、ボリコナゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール、オメプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、tilidine、トルブタミドなどがある（[表 1.6.2-6]参照)。この影響は、シクロスポリン非併用下でレテルモビルを経口投与した場合、シクロスポリン併用の有無を問わないレテルモビルの静脈内投与又はシクロスポリン併用下でレテルモビルを経口投与した場合よりも顕著でないと予想される。CYP2C9又は CYP2C19の基質による治療中にレテルモビルの投与方法を変更する場合は、このことを考慮する必要がある。相互作用の時間経過に関しては、上述の誘導に関する一般情報も参照のこと。

＜CYP2C8による代謝を受ける薬物＞

レテルモビルは、in vitro で CYP2C8を阻害するが、誘導能も有しているため CYP2C8を誘導する可能性もある。その in vivo での作用は不明である。

- 主に CYP2C8により消失する薬物の例としては、レパグリニドがある（[表 1.6.2-6]参照）。シクロスポリン併用の有無にかかわらず、レパグリニドとレテルモビルの併用は推奨されない。

＜腸管で P-gp により輸送される薬物＞

レテルモビルは、腸管の P-gp の誘導剤である。ダビガトラン及びソホスブビルなど、腸管での P-gp による輸送に大きく依存している薬物では、PREVYMIS と併用投与すると、その血漿中濃度が臨床的に意味のある低下につながるおそれがある。

＜CYP2B6又は UGT1A1による代謝を受けるか、BCRP 又は OATP2B1により輸送される薬物＞

レテルモビルは、in vivo で概して誘導剤として作用するが、in vitro では CYP2B6、UGT1A1、BCRP、及びOATP2B1を阻害することも確認されている。in vivo での正確な作用は不明である。そのため、これらの薬物代謝酵素又はトランスポーターの基質である薬物では、レテルモビルと併用投与すると、その血漿中濃度が上昇又は低下するおそれがある。追加のモニタリングが推奨される場合がある。このような薬物については、それぞれの添付文書を参照のこと。

- CYP2B6による代謝を受ける薬物の例としては、ブプロピオンがある。

- UGT1A1による代謝を受ける薬物の例としては、ラルテグラビル及びドルテグラビルがある。

- BCRP により輸送される薬物の例としては、ロスバスタチン及び sulfasalazine がある。

- OATP2B1により輸送される薬物の例としては、セリプロロールがある。

＜腎トランスポーターOAT3により輸送される薬物＞

In vitro データによると、レテルモビルは、OAT3の阻害剤である。そのため、レテルモビルは in vivo でも OAT3の阻害剤となる可能性がある。OAT3により輸送される薬物では、血漿中濃度が上昇するおそれがある。

- OAT3により輸送される薬物の例としては、シプロフロキサシン、テノホビル、イミペネム、シラスタチンなどがある

一般情報

PREVYMIS による治療で併用薬の用量調節を行った場合、PREVYMIS による治療が完了した後に用量を再調節する。投与経路又は免疫抑制薬を変更した場合も、用量調節が必要になることがある。

[表 1.6.2-6]では、確認されている薬物相互作用又は臨床的に意味のある可能性がある薬物相互作用の一覧を示す。ここに示す薬物相互作用は、PREVYMIS に関して実施された試験に基づくもの、又は PREVYMIS で発生が予測されるものである。

表 1.6.2-6 他の薬物との相互作用及び推奨用量

本表はすべてを網羅したものではないが、臨床的に重要な相互作用の例を示している点に注意する。前述の薬物相互作用に関する本文の記述も参照のこと。

特に記載がない場合、これらの薬物相互作用試験は、シクロスポリン非併用下でレテルモビルの経口投与により実施している。レテルモビルの経口投与、静脈内投与、さらにシクロスポリンの併用の有無で、薬物相互作用の可能性及び臨床的な結果が異なる可能性がある点に注意する。投与経路を変更する場合や免疫抑制薬を変更する場合は、併用投与に関する推奨を再確認すること。

併用薬	血中濃度に対する影響† AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
抗生剤		
nafcillin	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	nafcillin により、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。 PREVYMIS と nafcillin の併用投与は推奨しない。
抗真菌薬		
フルコナゾール（400 mg の単回投与）／レテルモビル（480 mg の単回投与）	↔ フルコナゾール AUC 1.03 (0.99, 1.08) C_{max} 0.95 (0.92, 0.99) ↔ レテルモビル AUC 1.11 (1.01, 1.23) C_{max} 1.06 (0.93, 1.21) 定常状態での薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↔ フルコナゾール ↔ レテルモビル	用量調節の必要なし。

併用薬	血中濃度に対する影響† AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間）（可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
イトラコナゾール（200 mg の1日1回経口投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回経口投与）	↔ イトラコナゾール AUC 0.76 (0.71, 0.81) C_{max} 0.84 (0.76, 0.92) ↔ レテルモビル AUC 1.33 (1.17, 1.51) C_{max} 1.21 (1.05, 1.39)	用量調節の必要なし。
ポサコナゾール‡（300 mg の単回投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↔ ポサコナゾール AUC 0.98 (0.82,1.17) C_{max} 1.11 (0.95,1.29)	用量調節の必要なし。
ボリコナゾール‡（200 mg の1日2回投与） ／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↓ ボリコナゾール AUC 0.56 (0.51、0.62) C_{max} 0.61(0.53,0.71) （CYP2C9/19の誘導）	併用投与が必要な場合、レテルモビルの開始後又は終了後に加え、レテルモビルの投与経路又は免疫抑制薬を変更した後も、最初の2週間はボリコナゾールの薬物治療モニタリング（TDM）が推奨される。
抗マイコバクテリア薬		
リファブチン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	リファブチンにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とリファブチンの併用投与は推奨しない。
リファンピシン		
（600 mg の単回経口投与）／レテルモビル（480 mg の単回経口投与）	↔ レテルモビル 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及び／又は P-gp の阻害)	リファンピシンの反復投与により、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とリファンピシンの併用投与は推奨しない。
（600 mg の単回静注投与）／レテルモビル（480 mg の単回経口投与）	↔ レテルモビル 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及び／又は P-gp の阻害)	
（600 mg の1日1回経口投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回経口投与）	↓ レテルモビル 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及び／又は P-gp の阻害と P-gp/UGT の誘導との合算)	

併用薬	血中濃度に対する影響† AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間）（可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
（600 mg の1日1回経口投与（リファンピシン投与24時間後））§／レテルモビル（480 mg の1日1回経口投与）	↓ レテルモビル 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/UGT の誘導)	
抗精神病薬		
チオリダジン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	チオリダジンにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とチオリダジンの併用投与は推奨しない。
エンドセリン受容体拮抗薬		
ボセンタン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	ボセンタンにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とボセンタンの併用投与は推奨しない。
抗ウイルス薬		
アシクロビル‡（400 mg の単回投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↔ アシクロビル AUC 1.02 (0.87,1.2) C_{max} 0.82 (0.71,0.93)	用量調節の必要なし。
バラシクロビル	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↔ バラシクロビル	用量調節の必要なし。
ハーブ製品		
セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	セント・ジョーンズ・ワートにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とセント・ジョーンズ・ワートの併用投与は禁忌である。
HIV 治療薬		
エファビレンツ	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導） ↑ 又は ↓ efavirenz (CYP2B6の阻害又は誘導)	エファビレンツにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とエファビレンツの併用投与は推奨しない。
エトラビリン、ネビラピン、リトナビル、ロピナビル	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	これらの抗ウイルス薬により、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とこれらの抗ウイルス薬の併用投与は推奨しない。

併用薬	血中濃度に対する影響[†] AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
アトルバスタチン[‡] （20 mg の単回投与） ／レテルモビル （480 mg の1日1回投与）	↑ アトルバスタチン AUC 3.29 (2.84,3.82) C_{max} 2.17 (1.76,2.67) （CYP3A、OATP1B1/3の誘導）	ミオパチーのようなスタチン関連の有害事象は、十分にモニタリングすること。PREVYMIS と併用投与する場合、アトルバスタチンの用量は1日20 mg を超えてはならない[#]。 試験は実施していないが、PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、アトルバスタチンの血漿中濃度上昇の程度は、PREVYMIS 単独投与の場合より大きいと予想される。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、アトルバスタチンの使用は禁忌である。
シンバスタチン、 ピタバスタチン、 ロスバスタチン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑HMG-CoA 還元酵素阻害薬 （CYP3A、OATP1B1/3の阻害）	レテルモビルにより、これらのスタチン系薬物の血漿中濃度が大きく上昇するおそれがある。PREVYMIS のみとの併用投与は推奨されない。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、これらのスタチン系薬物の使用は禁忌である。
フルバスタチン、 プラバスタチン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑HMG-CoA 還元酵素阻害薬 （OATP1B1/3及び／又は BCRP の阻害）	レテルモビルによりスタチン系薬物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 これらのスタチン系薬物を PREVYMIS と併用投与する場合、スタチン系薬物の用量の減量が必要なことがある[#]。ミオパチーのようなスタチン関連の有害事象は、十分にモニタリングすること。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、プラバスタチンの併用は推奨されず、同時にフルバスタチンの用量の減量が必要なことがある[#]。ミオパチーのようなスタチン関連の有害事象は十分にモニタリングすること。
免疫抑制薬		
シクロスポリン （50 mg の単回投与） ／レテルモビル （240 mg の1日1回投与）	↑ シクロスポリン AUC 1.66 (1.51,1.82) C_{max} 1.08 (0.97,1.19) （CYP3A の阻害）	PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、PREVYMIS の用量を 240 mg の1日1回に減量する。 PREVYMIS の投与経路を変更する場合

併用薬	血中濃度に対する影響[†] AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
シクロスポリン（200 mg の単回投与）／レテルモビル（240 mg の1日1回投与）	↑ レテルモビル AUC 2.11 (1.97,2.26) C_{max} 1.48 (1.33,1.65) （OATP1B1/3の阻害）	及び PREVYMIS の中止時にシクロスポリンの用量を調節する[#]場合、シクロスポリンの血中濃度のモニタリングを頻繁に実施すること。
ミコフェノール酸モフェチル（1 g の単回投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回投与	↔ ミコフェノール酸 AUC 1.08 (0.97,1.20) Cmax 0.96 (0.82,1.12) ↔ レテルモビル AUC 1.18 (1.04,1.32) C_{max} 1.11 (0.93,1.34)	用量調節の必要なし。
シロリムス[‡]（2 mg の単回投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↑ シロリムス AUC 3.40 (3.01,3.85) C_{max} 2.76 (2.48,3.06) （CYP3A の阻害） 薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↔ レテルモビル	PREVYMIS の投与経路を変更する場合及び PREVYMIS の中止時にシロリムスの用量を調節する[#]場合、シロリムスの血中濃度のモニタリングを頻繁に実施すること。 PREVYMIS とシクロスポリンの併用投与の開始時又は中止時には、シロリムスの血中濃度の頻繁なモニタリングが推奨される。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、シロリムスとシクロスポリンの併用時の具体的な推奨用量については、シロリムスの添付文書も参照すること。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、シロリムスの血中濃度上昇の程度は、PREVYMIS 単独の場合より大きくなることがある。
タクロリムス（5 mg の単回投与）／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↑ タクロリムス AUC 2.42 (2.04,2.88) C_{max} 1.57 (1.32,1.86) （CYP3A の阻害）	PREVYMIS の投与経路を変更する場合及び PREVYMIS の中止時にタクロリムスの用量を調節する[#]場合、タクロリムスの血中濃度のモニタリングを頻繁に実施すること。
タクロリムス（5 mg の単回投与）／レテルモビル（80 mg の1日2回投与）	↔ レテルモビル AUC 1.02 (0.97,1.07) C_{max} 0.92 (0.84,1.00)	

併用薬	血中濃度に対する影響[†] AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール（EE）（0.03 mg）／レボノルゲストレル（LNG）[‡]（0.15 mg）の単回投与 ／レテルモビル（480 mg の1日1回投与）	↔ EE AUC 1.42 (1.32,1.52) C_{max} 0.89 (0.83,0.96) ↔ LNG AUC 1.36 (1.30,1.43) C_{max} 0.95 (0.86,1.04)	用量調節の必要なし。
その他の全身作用性の経口避妊薬ステロイド製剤	↓ 避妊ステロイド製剤のリスク	その他の経口避妊薬ステロイド製剤では、レテルモビルにより血漿中濃度が低下し、それにより有効性が影響を受けるおそれがある。経口避妊薬で十分な避妊効果を確保するには、EE 及び LNG を含有する製剤を選択すること。
抗糖尿病薬		
レパグリニド	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑又は↓ レパグリニド （CYP2C8の誘導、CYP2C8及び OATP1B の阻害）	レテルモビルにより、レパグリニドの血漿中濃度が上昇又は低下する可能性がある。（臨床での影響は不明である）。 併用は推奨されない。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、シクロスポリンによる OATP1B の阻害が加わるため、レパグリニドの血漿中濃度が上昇すると予想される。併用は推奨されない[#]。
グリベンクラミド	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑グリベンクラミド （OATP1B1/3の阻害、CYP3A の阻害、CYP2C9の誘導）	レテルモビルにより、グリベンクラミドの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 レテルモビルの開始後及び終了後に加え、レテルモビルの投与経路を変更した後も、最初の2週間は血中グルコース濃度の頻繁なモニタリングが推奨される。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合の具体的な推奨用量については、グリベンクラミドの添付文書を参照のこと。

併用薬	血中濃度に対する影響[†] AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
抗てんかん薬（本文の記述も参照）		
カルバマゼピン、 フェノバルビタール	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	カルバマゼピン又はフェノバルビタールにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とカルバマゼピン又はフェノバルビタールの併用投与は推奨しない。
フェニトイン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導） ↓ フェニトイン （CYP2C9/19の誘導）	フェニトインにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある レテルモビルにより、フェニトインの血漿中濃度が低下するおそれがある PREVYMIS とフェニトインの併用投与は推奨しない。
経口抗凝固薬		
ワルファリン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ ワルファリン （CYP2C9の誘導）	レテルモビルにより、ワルファリンの血漿中濃度が低下するおそれがある。 PREVYMIS をワルファリンと併用投与する場合、国際標準化比（INR）のモニタリングを頻繁に実施する[#]。レテルモビルの開始後及び終了後に加え、レテルモビルの投与経路又は免疫抑制薬を変更した後も、最初の2週間はモニタリングの実施が推奨される。
ダビガトラン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ ダビガトラン （腸管の P-gp の誘導）	レテルモビルにより、ダビガトランの血漿中濃度が低下し、ダビガトランの有効性が減弱するおそれがある。有効性減弱のリスクがあるため、ダビガトランとの併用は避けること。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、ダビガトランの使用は禁忌である。

併用薬	血中濃度に対する影響[†] AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
鎮静薬		
ミダゾラム（1 mg の静注単回投与） ／レテルモビル （240 mg の1日1回経口投与）	↑ ミダゾラム 静注： AUC 1.47 (1.37,1.58) C_{max} 1.05 (0.94,1.17)	PREVYMIS とミダゾラムの併用投与中は、呼吸抑制及び／又は鎮静の延長について注意深く臨床的なモニタリングを実施する。ミダゾラムの用量調節を考慮する[#]。経口ミダゾラムを臨床用量のレテルモビルと併用投与した場合は、試験用量で併用投与した場合よりもミダゾラムの血漿中濃度上昇が大きくなることがある。
ミダゾラム（2 mg の経口単回投与） ／レテルモビル （240 mg の1日1回経口投与）	経口： AUC 2.25 (2.04,2.48) C_{max} 1.72 (1.55,1.92) （CYP3A の阻害）	
オピオイド作動薬		
例：alfentanil、フェンタニル	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑ CYP3A で代謝されるオピオイド （CYP3A の阻害）	併用投与中は、これらの薬物に関連する副作用について頻繁なモニタリングが推奨される。CYP3A で代謝されるオピオイドの用量調節が必要な場合がある[#]。投与経路を変更する場合もモニタリングの実施が推奨される。 PREVYMIS をシクロスポリンと併用投与する場合、CYP3A で代謝されるオピオイドの血漿中濃度上昇が大きくなることがある。シクロスポリン及び alfentanil 又はフェンタニルと併用して PREVYMIS を併用投与する場合は、呼吸抑制及び／又は鎮静の延長について注意深く臨床的なモニタリングを実施する。各薬剤の添付文書を参照のこと。
抗不整脈薬		
アミオダロン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑ アミオダロン （主に CYP3A の阻害及び CYP2C8の阻害又は誘導）	レテルモビルにより、アミオダロンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用投与中は、アミオダロンに関連する副作用について頻繁なモニタリングが推奨される。アミオダロンを PREVYMIS と併用投与する場合は、アミオダロン血中濃度の定期的なモニタリングを実施する[#]。
キニジン	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↑ キニジン （CYP3A の阻害）	レテルモビルにより、キニジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 PREVYMIS をキニジンと併用投与している間は、注意深く臨床的なモニタリングを実施する。各薬剤の添付文書を参照のこと[#]。

併用薬	血中濃度に対する影響† AUC、C_{max} に対する幾何平均比（90%信頼区間） （可能性の高い作用機序）	PREVYMIS と併用投与する場合の推奨
心血管作動薬		
ジゴキシン‡ （0.5 mg の単回投与） ／レテルモビル （240 mg の1日2回投与）	↔ ジゴキシン AUC 0.88 (0.80,0.96) C_{max} 0.75 (0.63,0.89) （P-gp の誘導）	用量調節の必要なし。
プロトンポンプ阻害薬		
オメプラゾール	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ オメプラゾール （CYP2C19の誘導） 薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↔ レテルモビル	レテルモビルにより、CYP2C19基質の血漿中濃度が低下するおそれがある。 臨床的モニタリング及び用量調節が必要になる場合がある。
パントプラゾール	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓パントプラゾール （CYP2C19の誘導に起因する可能性が高い） 薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↔ レテルモビル	レテルモビルにより、CYP2C19基質の血漿中濃度が低下するおそれがある。 臨床的モニタリング及び用量調節が必要になる場合がある。
覚醒促進剤		
モダフィニル	薬物相互作用試験は実施せず。 予想： ↓ レテルモビル （P-gp/UGT の誘導）	モダフィニルにより、レテルモビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。PREVYMIS とモダフィニルの併用投与は推奨しない。

* 本表はすべてを網羅しているわけではない。
† ↓= 低下、↑= 上昇
↔= 臨床的に意味のない変化
‡ 1方向の相互作用の試験で、併用薬に対するレテルモビルの影響が評価されている。
§ リファンピシン最終投与24時間後のレテルモビルに対するリファンピシンの影響のデータ
# 各製剤の添付文書を参照すること。

小児集団

成人を対象とした薬物相互作用試験のみが実施されている。

特定の集団での使用

妊娠

妊婦を対象にレテルモビルを使用したデータはない。動物を用いた試験では、生殖毒性が示された。

妊娠中及び妊娠する可能性のある女性で避妊を行っていない場合、PREVYMIS の投与は推奨されない。

授乳

レテルモビルがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。

動物を用いて得られた薬力学／毒性データでは、乳汁中にレテルモビルが移行することが示された。

新生児／乳児に対するリスクは除外できない。

小児に対する授乳の有益性と母体に対する治療の有益性を考慮に入れて、授乳を中止するか、PREVYMIS による治療を中止するかを決定しなければならない。

受胎能

雌ラットで、受胎能に対する影響はみられなかった。雄ラットで、不可逆的な精巣毒性及び受胎能の障害が観察されたが、雄マウス又は雄サルでは観察されなかった。

過量投与

PREVYMIS でヒトに対する過量投与の経験はない。第 I 相臨床試験で、健康被験者86人に対して、最長14日間にわたり720 mg／日から1440 mg／日までの用量で PREVYMIS が投与された。副作用プロファイルは、臨床用量である480 mg／日の結果と類似していた。PREVYMIS の過量投与に対して特定の解毒剤はない。過量投与が生じた際には、患者に副作用の徴候がないか観察し、必要に応じ適切な対症療法を実施すること。

PREVYMIS の除去に透析が有用かどうかは不明である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PREVYMIS safely and effectively. See full prescribing information for PREVYMIS.

PREVYMIS® (letermovir) tablets, for oral use
PREVYMIS® (letermovir) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, CMV Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients (1.2)	06/2023
Dosage and Administration, Recommended Dosage for Adult Patients (2.2)	08/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

PREVYMIS is a CMV DNA terminase complex inhibitor indicated for:

- Prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). (1.1)
- Prophylaxis of CMV disease in adult kidney transplant recipients at high risk (Donor CMV seropositive/Recipient CMV seronegative [D+/R-]). (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- HSCT: 480 mg administered once daily orally or as an intravenous (IV) infusion over 1 hour through 100 days post-HSCT. In patients at risk for late CMV infection and disease, PREVYMIS may be continued through 200 days post-HSCT. (2.1, 2.2)
- Kidney Transplant: 480 mg administered once daily orally or as an IV infusion over 1 hour through 200 days post-transplant. (2.1, 2.2)
- PREVYMIS injection must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron polyethersulfone (PES) in-line filter. (2.1, 2.7)
- Following the completion of PREVYMIS prophylaxis, monitoring for CMV reactivation in HSCT recipients is recommended. (2.3)
- Dosage Adjustment: If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dosage of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily. (2.4)
- Do not use PREVYMIS injection with IV bags and infusion set materials containing the plasticizer diethylhexyl phthalate (DEHP). (2.7, 2.9)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Tablet: 240 mg; 480 mg (3)
- Injection: 240 mg/12 mL (20 mg/mL) or 480 mg/24 mL (20 mg/mL) in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

PREVYMIS is contraindicated with:

- Pimozide. (4)
- Ergot Alkaloids. (4)
- Pitavastatin and simvastatin when co-administered with cyclosporine. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Risk of Adverse Reactions or Reduced Therapeutic Effect Due to Drug Interactions: The concomitant use of PREVYMIS with certain drugs may result in potentially significant drug interactions, some of which may lead to adverse reactions (PREVYMIS or concomitant drugs) or reduced therapeutic effect of PREVYMIS or the concomitant drug. Consult the full prescribing information for contraindications and dosage recommendations for concomitant drugs. (4, 5.1, 7.1, 7.2, 7.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- HSCT Patients: Most common adverse events (occurring in at least 10% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency at least 2% greater than placebo) are nausea, diarrhea, vomiting, peripheral edema, cough, headache, fatigue, and abdominal pain. (6.1)
- Kidney Transplant Patients: Most common adverse event (occurring in at least 10% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency greater than valganciclovir) is diarrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme LLC at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch .

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Dosage Adjustment: If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dosage of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily. (2.4)
- Co-administration of PREVYMIS may alter the plasma concentrations of other drugs and other drugs may alter the plasma concentrations of PREVYMIS. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (2.4, 4, 5.1, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Renal Impairment: Closely monitor serum creatinine levels in patients with CLcr less than 50 mL/min using PREVYMIS injection. (8.6)
- Hepatic Impairment: PREVYMIS is not recommended for patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 CMV Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients
- 1.2 CMV Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Dosing and Administration Information
- 2.2 Recommended Dosage for Adult Patients
- 2.3 Patient Monitoring
- 2.4 Dosage Adjustment When Co-administered with Cyclosporine
- 2.5 Use in Patients with Renal Impairment
- 2.6 Use in Patients with Hepatic Impairment
- 2.7 Preparation and Administration of Intravenous Solution
- 2.8 Compatible Drug Products Used for Intravenous Administration
- 2.9 Incompatible Drug Products and Other Materials Used for Intravenous Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Adverse Reactions or Reduced Therapeutic Effect Due to Drug Interactions

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Potential for Other Drugs to Affect PREVYMIS
- 7.2 Potential for PREVYMIS to Affect Other Drugs
- 7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions
- 7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with PREVYMIS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Overview of Clinical Studies
- 14.2 Adult CMV-seropositive Recipients [R+] of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (Trial P001 and Trial P040)
- 14.3 Adult CMV-seronegative Recipients of a Kidney Transplant from a CMV-seropositive Donor [D+/R-] (Trial P002)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 CMV Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients

PREVYMIS® is indicated for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant.

1.2 CMV Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients

PREVYMIS is indicated for prophylaxis of CMV disease in adult kidney transplant recipients at high risk (Donor CMV seropositive/Recipient CMV seronegative [D+/R-]).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing and Administration Information

PREVYMIS Tablets
- Administer with or without food.
- Swallow tablets whole.

PREVYMIS Injection
- PREVYMIS injection must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron polyethersulfone (PES) in-line filter.
- Administer by intravenous infusion via a peripheral catheter or central venous line at a constant rate over 1 hour.
- Do not administer as an intravenous bolus injection.

2.2 Recommended Dosage for Adult Patients

The recommended dosage of PREVYMIS is 480 mg administered orally or intravenously once daily.

Dosage of PREVYMIS should be adjusted when co-administered with cyclosporine *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

PREVYMIS injection, which contains hydroxypropyl betadex, should be used only in patients unable to take oral therapy. Patients should be switched to oral PREVYMIS as soon as they are able to take oral medications. PREVYMIS tablet and injection may be used interchangeably at the discretion of the physician, and no dosage adjustment is necessary when switching formulations.

<u>HSCT</u>
Initiate PREVYMIS between Day 0 and Day 28 post-HSCT (before or after engraftment) and continue through Day 100 post-HSCT. In patients at risk for late CMV infection and disease, PREVYMIS may be continued through Day 200 post-HSCT *[see Clinical Studies (14.2)]*.

<u>Kidney Transplant</u>
Initiate PREVYMIS between Day 0 and Day 7 post-transplant and continue through Day 200 post-transplant.

2.3 Patient Monitoring

Following the completion of PREVYMIS prophylaxis, monitoring for CMV reactivation in HSCT recipients is recommended *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2.4 Dosage Adjustment When Co-administered with Cyclosporine

If oral or intravenous PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dosage of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily *[see Drug Interactions (7.1, 7.2, 7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Reference ID: 5216323

- If cyclosporine is initiated after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily.

- If cyclosporine is discontinued after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be increased to 480 mg once daily.

- If cyclosporine dosing is interrupted due to high cyclosporine levels, no dose adjustment of PREVYMIS is needed.

2.5 Use in Patients with Renal Impairment

- For patients with creatinine clearance (CLcr) greater than 10 mL/min, no dosage adjustment of PREVYMIS is required based on renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- There are insufficient data in patients with CLcr 10 mL/min or less or in patients on dialysis to make PREVYMIS dosing recommendations.
- In patients with CLcr less than 50 mL/min receiving PREVYMIS injection, accumulation of the intravenous vehicle, hydroxypropyl betadex, may occur. Closely monitor serum creatinine levels in these patients.

2.6 Use in Patients with Hepatic Impairment

No dosage adjustment of PREVYMIS is required for patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PREVYMIS is not recommended for patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

2.7 Preparation and Administration of Intravenous Solution

PREVYMIS injection is supplied in 30 mL single-dose vials containing either 240 mg/12 mL per vial (20 mg/mL) or 480 mg/24 mL per vial (20 mg/mL). The preparation and administration instructions are the same for either dose.

PREVYMIS vials are for single use only. Discard any unused portion.

<u>Preparation and Administration Instructions</u>

- PREVYMIS must be diluted prior to intravenous (IV) use.

- Inspect vial contents for discoloration and particulate matter prior to dilution. PREVYMIS injection is a clear colorless solution and may contain a few product-related small translucent or white particles.

- Do not use the vial if the solution is cloudy, discolored, or contains matter other than a few small translucent or white particles.

- Do not use PREVYMIS injection with IV bags and infusion set materials containing the plasticizer diethylhexyl phthalate (DEHP). Use only with IV bags and infusion set materials that are DEHP-free. Materials that are phthalate-free are also DEHP-free.

- Do not shake PREVYMIS vial.

- Add one single-dose vial of PREVYMIS injection into a 250 mL pre-filled IV bag containing either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP and mix bag gently. Do not shake. Only 0.9% Sodium Chloride and 5% Dextrose are chemically and physically compatible with PREVYMIS injection.

- Use compatible IV bags and infusion set materials. PREVYMIS injection is compatible with the following IV bags and infusion set materials. PREVYMIS injection is not recommended with any IV bags or

Reference ID: 5216323

infusion set materials not listed below (note that PREVYMIS injection is not recommended for use with polyurethane-containing IV administration set tubing).

IV Bags Materials:
Polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA) and polyolefin (polypropylene and polyethylene)

Infusion Sets Materials:
PVC, polyethylene (PE), polybutadiene (PBD), silicone rubber (SR), styrene–butadiene copolymer (SBC), styrene-butadiene-styrene copolymer (SBS), polystyrene (PS)

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

Catheters:
Radiopaque polyurethane

- Once diluted, the solution of PREVYMIS is clear, and ranges from colorless to yellow. Variations of color within this range do not affect the quality of the product.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Discard if the diluted solution is cloudy, discolored, or contains matter other than a few small translucent or white particles.
- The diluted solution is stable for up to 24 hours at room temperature or up to 48 hours under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) (this time includes storage of the diluted solution in the intravenous bag through the duration of infusion).
- The diluted solution must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron polyethersulfone (PES) in-line filter.
- Do not administer through a filter other than a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter.
- Administer the entire contents of the intravenous bag by intravenous infusion via a peripheral catheter or central venous line at a constant rate over 1 hour *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2.8 Compatible Drug Products Used for Intravenous Administration

Compatible Drug Products

The physical compatibility of PREVYMIS injection with selected injectable drug products was evaluated in two commonly available diluents. PREVYMIS should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula) with other drug products and diluent combinations except those listed below. Refer to the respective prescribing information of the co-administered drug(s) to confirm compatibility of simultaneous co-administration.

List of Compatible Drug Products when PREVYMIS and Drug Products are Prepared in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP:

Ampicillin sodium, ampicillin sodium/sulbactam sodium, anti-thymocyte globulin, caspofungin, daptomycin, fentanyl citrate, fluconazole, furosemide, human insulin, magnesium sulfate, methotrexate, micafungin.

List of Compatible Drug Products when PREVYMIS and Drug Products are Prepared in 5% Dextrose Injection, USP:

Reference ID: 5216323

Amphotericin B (lipid complex)*, anidulafungin, cefazolin sodium, ceftaroline, ceftriaxone sodium, doripenem, famotidine, folic acid, ganciclovir sodium, hydrocortisone sodium succinate, morphine sulfate, norepinephrine bitartrate, pantoprazole sodium, potassium chloride, potassium phosphate, tacrolimus, telavancin, tigecycline.
*Amphotericin B (lipid complex) is compatible with PREVYMIS. However, Amphotericin B (liposomal) is incompatible *[see Dosage and Administration (2.9)]*.

2.9 Incompatible Drug Products and Other Materials Used for Intravenous Administration

Incompatible Drug Products
PREVYMIS injection is physically incompatible with amiodarone hydrochloride, amphotericin B (liposomal), aztreonam, cefepime hydrochloride, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem hydrochloride, filgrastim, gentamicin sulfate, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycophenolate mofetil hydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Incompatible IV Bags and Infusion Set Materials
PREVYMIS concentrate for solution for infusion is incompatible with diethylhexyl phthalate (DEHP) plasticizers and polyurethane-containing IV administration set tubing.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets

- PREVYMIS 240 mg tablet: yellow oval tablet with “591” on one side and corporate logo on the other side.
- PREVYMIS 480 mg tablet: pink oval, bi-convex tablet with “595” on one side and corporate logo on the other side.

Injection

- PREVYMIS 240 mg/12 mL (20 mg/mL) injection: clear solution in a single-dose vial.
- PREVYMIS 480 mg/24 mL (20 mg/mL) injection: clear solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

- PREVYMIS is contraindicated in patients receiving pimozide or ergot alkaloids:
  - Pimozide: Concomitant administration of PREVYMIS in patients receiving pimozide may result in increased concentrations of pimozide due to inhibition of cytochrome P450 3A (CYP3A) by letermovir, which may lead to QT prolongation and torsades de pointes *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.
  - Ergot alkaloids: Concomitant administration of PREVYMIS in patients receiving ergot alkaloids may result in increased concentrations of ergot alkaloids (ergotamine and dihydroergotamine) due to inhibition of CYP3A by letermovir, which may lead to ergotism *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.
- PREVYMIS is contraindicated with pitavastatin and simvastatin when co-administered with cyclosporine. Concomitant administration of PREVYMIS in combination with cyclosporine may result in significantly increased pitavastatin or simvastatin concentrations, which may lead to myopathy or rhabdomyolysis *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.2, 7.3)]*.

Reference ID: 5216323

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Adverse Reactions or Reduced Therapeutic Effect Due to Drug Interactions

The concomitant use of PREVYMIS and certain drugs may result in potentially significant drug interactions, some of which may lead to adverse reactions (PREVYMIS or concomitant drugs) or reduced therapeutic effect of PREVYMIS or the concomitant drug *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1, 7.2, 7.3)]*.

See Table 4 for steps to prevent or manage these possible or known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during PREVYMIS therapy; review concomitant medications during PREVYMIS therapy; and monitor for adverse reactions associated with PREVYMIS and concomitant medications.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adult CMV-seropositive Recipients [R+] of an Allogeneic HSCT
Prophylaxis Through Week 14 (~100 days) Post-HSCT
The safety of PREVYMIS was evaluated in a Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (P001) in which 565 subjects were randomized and treated with PREVYMIS (N=373) or placebo (N=192) through Week 14 post-HSCT. Adverse events were those reported while subjects were on study medication or within two weeks of study medication completion/discontinuation. The mean time for reporting adverse events and laboratory abnormalities was approximately 22% longer in the PREVYMIS arm compared to the placebo arm.

Cardiac Adverse Events
The cardiac adverse event rate was higher in subjects receiving PREVYMIS (13%) compared to subjects receiving placebo (6%). The most common cardiac adverse events were tachycardia (reported in 4% of PREVYMIS subjects and in 2% of placebo subjects) and atrial fibrillation (reported in 3% of PREVYMIS subjects and in 1% of placebo subjects). Among those subjects who experienced one or more cardiac adverse events, 85% of PREVYMIS and 92% of placebo subjects had events reported as mild or moderate in severity.

Common Adverse Events
The rate of adverse events occurring in at least 10% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency at least 2% greater than placebo are outlined in Table 1.

Table 1: Trial P001 All Grade Adverse Events Reported in ≥ 10% of PREVYMIS-Treated HSCT Recipients at a Frequency at least 2% Greater than Placebo

Adverse Events	PREVYMIS (N=373)	Placebo (N=192)
nausea	27%	23%
diarrhea	26%	24%
vomiting	19%	14%
peripheral edema	14%	9%
cough	14%	10%
headache	14%	9%
fatigue	13%	11%

Reference ID: 5216323

abdominal pain	12%	9%

Overall, similar proportions of subjects in each group discontinued study medication due to an adverse event (13% of PREVYMIS subjects vs. 12% of placebo subjects). The most frequently reported adverse event that led to study drug discontinuation was nausea, occurring in 2% of PREVYMIS subjects and 1% of placebo subjects. Hypersensitivity reaction, with associated moderate dyspnea, occurred in one subject following the first infusion of IV PREVYMIS after switching from oral PREVYMIS, leading to treatment discontinuation.

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities reported during treatment or within 2 weeks of stopping treatment are presented in the table below.

Table 2: Trial P001 Selected Laboratory Abnormalities

	PREVYMIS N=373	**Placebo N=192**
Absolute neutrophil count (cells/μL)		
< 500	19%	19%
500 – < 750	4%	7%
750 – < 1000	8%	9%
Hemoglobin (g/dL)		
< 6.5	2%	1%
6.5 – < 8.0	14%	15%
8.0 – < 9.5	41%	43%
Platelets (cells/μL)		
< 25000	27%	21%
25000 – < 50000	17%	18%
50000 – < 100000	20%	30%
Serum creatinine (mg/dL)		
> 2.5	2%	3%
> 1.5 – 2.5	17%	20%

The median time to engraftment (defined as absolute neutrophil count ≥ 500/mm^3 on 3 consecutive days after transplantation) was 19 days in the PREVYMIS group and 18 days in the placebo group.

Prophylaxis From Week 14 (~100 days) Through Week 28 (~200 days) Post-HSCT

The safety of PREVYMIS was evaluated in a Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (P040) in which 218 subjects who completed PREVYMIS prophylaxis through ~100 days post-HSCT were randomized to treatment with PREVYMIS (N=144) or placebo (N=74) through Week 28 (~200 days) post-HSCT. Adverse events were those reported while subjects were on study drug or within two weeks of study drug completion/discontinuation.

Reference ID: 5216323

The most commonly reported adverse events in P040 were similar to those reported in P001. Study drug was discontinued due to an adverse event in 5% of PREVYMIS subjects and 1% of placebo subjects. The cardiac adverse event rate was 4% in the PREVYMIS and placebo groups.

The rates of hematologic laboratory abnormalities were comparable in the PREVYMIS and placebo groups. Serum creatinine abnormalities > 1.5 mg/dL occurred in 15% of PREVYMIS and 8% of placebo subjects.

Adult Kidney Transplant Recipients [D+/R-]
The safety of PREVYMIS was evaluated in a Phase 3 randomized, double-blind, active comparator-controlled trial (P002) in which 589 subjects were treated with PREVYMIS (N=292) or valganciclovir (N=297) through Week 28 post-transplant. Adverse events were those reported while subjects were on study medication or within two weeks of study medication completion/discontinuation. In these subjects, diarrhea was reported in at least 10% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency greater than valganciclovir (PREVYMIS, 32%; valganciclovir, 29%). Study drug was discontinued due to an adverse event in 4% of PREVYMIS subjects and 14% of valganciclovir subjects. The most frequently reported adverse events that led to study drug discontinuation were neutropenia (PREVYMIS, 1%; valganciclovir, 2%) and leukopenia (PREVYMIS, 1%; valganciclovir, 5%).

Laboratory Abnormalities
Selected laboratory abnormalities reported through Week 28 post-transplant are presented in the table below.

Table 3: Trial P002 Selected Laboratory Abnormalities

	PREVYMIS N=292	**Valganciclovir N=297**
Absolute neutrophil count (cells/μL)		
< 500	2%	7%
500 – < 750	1%	4%
750 – < 1000	1%	8%
Total < 1000	5%	18%
Hemoglobin (g/dL)		
< 6.5	2%	0%
6.5 – < 8.0	4%	5%
8.0 – < 9.5	29%	32%
Total < 9.5	34%	37%
Platelets (cells/μL)		
< 50000	0%	0%
50000 – < 100000	1%	3%
Total < 100000	1%	3%
Leukocytes (cells/μL)		

Reference ID: 5216323

< 1000	1%	2%
1000 – < 2000	5%	19%
2000 – < 2500	4%	14%
Total < 2500	10%	35%
Serum creatinine (mg/dL)		
> 2.5	24%	22%
> 1.5 – 2.5	49%	52%
Total > 1.5	73%	73%

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect PREVYMIS

Letermovir is a substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1/3 (OATP1B1/3) and P-glycoprotein (P-gp) transporters and UDP-glucuronosyltransferase 1A1/3 (UGT1A1/3) enzymes. Co-administration of PREVYMIS with drugs that are inhibitors of OATP1B1/3 transporters may result in increases in letermovir plasma concentrations (Table 4).

Co-administration of PREVYMIS with inducers of transporters (e.g. P-gp) and/or enzymes (e.g. UGTs) is not recommended due to the potential for a decrease in letermovir plasma concentrations *(see Table 4)*.

7.2 Potential for PREVYMIS to Affect Other Drugs

Co-administration of PREVYMIS with midazolam results in increased midazolam plasma concentrations, indicating that letermovir is a moderate inhibitor of CYP3A *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Co-administration of PREVYMIS with drugs that are CYP3A substrates may result in clinically relevant increases in the plasma concentrations of co-administered CYP3A substrates (Table 4) *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Letermovir is an inhibitor of OATP1B1/3 transporters. Co-administration of PREVYMIS with drugs that are substrates of OATP1B1/3 transporters may result in a clinically relevant increase in plasma concentrations of co-administered OATP1B1/3 substrates (Table 4).

The magnitude of CYP3A- and OATP1B1/3-mediated drug interactions on co-administered drugs may be different when PREVYMIS is co-administered with cyclosporine. See the prescribing information for cyclosporine for information on drug interactions with cyclosporine.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

If dose adjustments of concomitant medications are made due to treatment with PREVYMIS, doses should be readjusted after treatment with PREVYMIS is completed.

Table 4 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with PREVYMIS or are predicted drug interactions that may occur with PREVYMIS *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 4: Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in Dose May Be Recommended Based on Results from Drug Interaction Studies or Predicted Interactions* (Information in the

Reference ID: 5216323

Table Applies to Co-administration of PREVYMIS and the Concomitant Drug without Cyclosporine, Unless Otherwise Indicated)

Concomitant Drug Class and/or Clearance Pathway: Drug Name	Effect on Concentration†	Clinical Comments
Anti-arrhythmic Agents		
amiodarone	↑ amiodarone	Close clinical monitoring for adverse events related to amiodarone is recommended during co-administration. Frequently monitor amiodarone concentrations when amiodarone is co-administered with PREVYMIS.
Antibiotics		
nafcillin	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and nafcillin is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
Anticoagulants		
warfarin	↓ warfarin	When PREVYMIS is co-administered with warfarin, frequently monitor International Normalized Ratio (INR)‡.
Anticonvulsants		
carbamazepine	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and carbamazepine is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
phenobarbital	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and phenobarbital is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
phenytoin	↓ letermovir ↓ phenytoin	Co-administration of PREVYMIS and phenytoin is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
Antidiabetic Agents		
Examples: glyburide, repaglinide, rosiglitazone	↑ glyburide ↑ repaglinide ↑ rosiglitazone	When PREVYMIS is co-administered with glyburide, repaglinide, or rosiglitazone, frequently monitor glucose concentrations‡. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of repaglinide is not recommended.
Antifungals		
voriconazole§	↓ voriconazole	If concomitant administration of voriconazole is necessary, closely monitor for reduced effectiveness of voriconazole‡.

Reference ID: 5216323

Antimycobacterials		
rifabutin	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and rifabutin is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
rifampin§	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and rifampin is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
Antipsychotics		
pimozide	↑ pimozide	Co-administration is contraindicated due to risk of QT prolongation and torsades de pointes *[see Contraindications (4)]*.
thioridazine	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and thioridazine is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
Endothelin Antagonists		
bosentan	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and bosentan is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
Ergot Alkaloids		
ergotamine, dihydroergotamine	↑ ergotamine, dihydroergotamine	Co-administration is contraindicated due to risk of ergotism *[see Contraindications (4)]*.
Herbal Products		
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and St. John's wort is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
HIV Medications		
efavirenz	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and efavirenz is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
etravirine	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and etravirine is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
nevirapine	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and nevirapine is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
HMG-CoA Reductase Inhibitors		
atorvastatin§	↑ atorvastatin	When PREVYMIS is co-administered with atorvastatin, do not exceed an atorvastatin dosage

Reference ID: 5216323

		of 20 mg daily‡. Closely monitor patients for myopathy and rhabdomyolysis. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of atorvastatin is not recommended.
pitavastatin, simvastatin	↑ HMG-CoA reductase inhibitors	Co-administration of PREVYMIS and pitavastatin or simvastatin is not recommended. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of either pitavastatin or simvastatin is contraindicated due to significantly increased pitavastatin or simvastatin concentrations and risk of myopathy or rhabdomyolysis *[see Contraindications (4)]*.
fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin	↑ HMG-CoA reductase inhibitors	When PREVYMIS is co-administered with these statins, a statin dosage reduction may be necessary‡. Closely monitor patients for myopathy and rhabdomyolysis. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of lovastatin is not recommended. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, refer to the statin prescribing information for specific statin dosing recommendations.
Immunosuppressants		
cyclosporine§	↑ cyclosporine ↑ letermovir	Decrease the dosage of PREVYMIS to 240 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Frequently monitor cyclosporine whole blood concentrations during treatment and after discontinuation of PREVYMIS and adjust the dose of cyclosporine accordingly‡.
sirolimus§	↑ sirolimus	When PREVYMIS is co-administered with sirolimus, frequently monitor sirolimus whole blood concentrations during treatment and after discontinuation of PREVYMIS and adjust the dose of sirolimus accordingly§. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine and sirolimus, refer to the sirolimus prescribing information for specific sirolimus dosing recommendations‡.
tacrolimus§	↑ tacrolimus	Frequently monitor tacrolimus whole blood concentrations during treatment and after discontinuation of PREVYMIS and adjust the dose of tacrolimus accordingly‡.
Proton Pump Inhibitors		

Reference ID: 5216323

omeprazole	↓ omeprazole	Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
pantoprazole	↓ pantoprazole	Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
Wakefulness-Promoting Agents		
modafinil	↓ letermovir	Co-administration of PREVYMIS and modafinil is not recommended due to potential for loss of efficacy of PREVYMIS.
CYP3A Substrates		
Examples: alfentanil, fentanyl, midazolam, and quinidine	↑ CYP3A substrate	When PREVYMIS is co-administered with a CYP3A substrate, refer to the prescribing information for dosing of the CYP3A substrate with a moderate CYP3A inhibitor‡. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the combined effect on CYP3A substrates may be similar to a strong CYP3A inhibitor. Refer to the prescribing information for dosing of the CYP3A substrate with a strong CYP3A inhibitor‡. CYP3A substrates pimozide and ergot alkaloids are contraindicated *[see Contraindications (4)]*.
* This table is not all inclusive. † ↓ =decrease, ↑ =increase ‡ Refer to the respective prescribing information. § These interactions have been studied *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.		

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with PREVYMIS

No clinically significant interactions were observed in clinical drug-drug interaction studies of letermovir and acyclovir, digoxin, mycophenolate mofetil, fluconazole, itraconazole, posaconazole, ethinyl estradiol, and levonorgestrel.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
No adequate human data are available to establish whether PREVYMIS poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, embryo-fetal developmental toxicity (including fetal malformations) was observed in rats during the period of organogenesis at letermovir exposures (AUC) 11 times higher than human exposure at the recommended human dose (RHD). In rabbits, no embryo-fetal developmental toxicity was noted at exposures that were not maternally toxic (up to letermovir exposures 2 times higher than human exposure at the RHD). In a rat pre/post-natal development study, total litter loss was observed at maternal letermovir exposures approximately 2 times higher than human exposure at the RHD *(see Data)*.

Reference ID: 5216323

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data
Animal Data

Letermovir was administered orally to pregnant rats at 0, 10, 50 or 250 mg/kg/day from gestation days 6 to 17. Developmental toxicities, including skeletal malformations and umbilical cord shortening, were observed at 250 mg/kg/day (approximately 11 times higher than human exposure at the RHD). In addition, decreased fetal body weight and skeletal variations (due to maternal toxicity) were observed at this dose. No embryo-fetal toxicities were observed at 50 mg/kg/day (approximately 3 times higher than human exposure at the RHD).

Letermovir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 25, 75 or 225 mg/kg/day from gestation days 6 to 20. Developmental toxicities, including spontaneous abortion, increased post-implantation loss, and skeletal variations, were observed at a maternally toxic dose (225 mg/kg/day; approximately 2 times higher than human exposure at the RHD). No embryo-fetal toxicities were observed at 75 mg/kg/day (less than human exposure at the RHD).

In the pre/post-natal development study, letermovir was administered orally to pregnant rats at 0, 10, 45 or 180 mg/kg/day from gestation day 6 to lactation day 22. At 180 mg/kg/day (approximately 2 times higher than human exposure at the RHD), total litter loss due to stillbirth or possible maternal neglect was observed in 5 of 23 pregnant females by post-partum/lactation day 4. In surviving offspring, slight developmental delays in vaginal opening and pinna unfolding were accompanied by reduced body weight gain at this dose. No toxicities were observed at 45 mg/kg/day (similar to human exposure at the RHD).

8.2 Lactation

Risk Summary
It is not known whether letermovir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed child.

When administered to lactating rats, letermovir was present in the milk of lactating rats as well as the blood of nursing pups *(see Data)*.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PREVYMIS and any potential adverse effects on the breastfed child from PREVYMIS or from the underlying maternal condition.

Data
In a lactation study, letermovir was excreted in milk when administered intravenously (at 10 mg/kg) to lactating rats on post-partum/lactation day 10. Letermovir was also detected in the blood of nursing pups on post-partum/lactation day 21 in the pre/post-natal developmental study.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility
There are no data on the effect of letermovir on human fertility. Decreased fertility due to testicular toxicity was observed in male rats *[see Nonclinical Toxicology (13.1, 13.2)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of PREVYMIS in patients below 18 years of age have not been established.

Reference ID: 5216323

8.5 Geriatric Use

Of the 373 subjects treated with PREVYMIS in Trial P001, 56 (15%) subjects were 65 years of age or older. Of 144 subjects treated with PREVYMIS in Trial P040, 32 (22%) subjects were 65 years of age or older. Of the 292 subjects treated with PREVYMIS in Trial P002, 48 (16%) subjects were 65 years of age or older. Safety and efficacy were similar across older and younger subjects in each trial. No dosage adjustment of PREVYMIS is required based on age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

For patients with CLcr greater than 10 mL/min (by Cockcroft-Gault equation), no dosage adjustment of PREVYMIS is required based on renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The safety of PREVYMIS in patients with end-stage renal disease (CLcr less than 10 mL/min), including patients on dialysis, is unknown.

In patients with CLcr less than 50 mL/min receiving PREVYMIS injection, accumulation of the intravenous vehicle, hydroxypropyl betadex, could occur. Closely monitor serum creatinine levels in these patients.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of PREVYMIS is required for patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PREVYMIS is not recommended for patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no specific antidote for overdose with PREVYMIS. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted.

It is unknown whether dialysis will result in meaningful removal of PREVYMIS from systemic circulation.

11 DESCRIPTION

PREVYMIS contains letermovir, an inhibitor of the CMV DNA terminase complex, and is administered orally or by intravenous infusion.

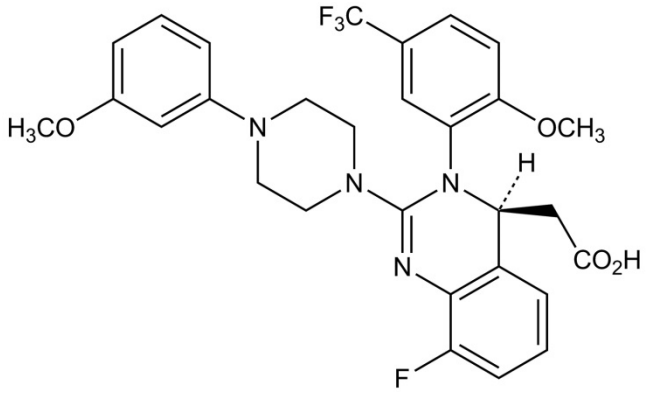
PREVYMIS is available as 240 mg and 480 mg tablets. PREVYMIS tablets contain either 240 mg or 480 mg of letermovir and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone 25, and film-coated with a coating material containing the following inactive ingredients: hypromellose 2910, iron oxide red (only for 480 mg tablets), iron oxide yellow, lactose monohydrate, titanium dioxide, and triacetin. Carnauba wax is added as a polishing agent.

PREVYMIS is also available as 240 mg and 480 mg injection for intravenous infusion. PREVYMIS injection is a clear, preservative-free sterile solution and may contain a few small translucent or white particles in single-dose vials of either 240 mg or 480 mg per vial. Each 1 mL of solution contains 20 mg letermovir, hydroxypropyl betadex (150 mg), sodium chloride (3.1 mg), sodium hydroxide (1.2 mg), and Water for Injection, USP. The amount of sodium hydroxide may be adjusted to achieve a pH of approximately 7.5.

Letermovir has a molecular formula of $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ and a molecular weight of 572.55. The chemical name for letermovir is (4*S*)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3- methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid. Letermovir is very slightly soluble in water.

The chemical structure of letermovir is:

Reference ID: 5216323



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

PREVYMIS is an antiviral drug against CMV *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a thorough QT trial in healthy subjects, letermovir at the therapeutic IV dose or at a dose of 2 times the approved IV dose did not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of letermovir are displayed in Table 5.

Table 5: Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination (ADME), and Pharmacokinetic Properties of PREVYMIS*

Pharmacokinetics in HSCT Recipients	
Treatment Regimen	Steady-state median (90% prediction interval) AUC (ng•hr/mL) of PREVYMIS
480 mg oral once daily, no cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg IV once daily, no cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg oral once daily, with cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg IV once daily, with cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)
Pharmacokinetics in Kidney Transplant Recipients	
Treatment Regimen	Steady-state median (90% prediction interval) AUC (ng•hr/mL) of PREVYMIS
480 mg oral once daily, no cyclosporine	62,700 (17,500, 139,000)
240 mg oral once daily, with cyclosporine	71,900 (42,400, 125,000)
Pharmacokinetics in Healthy Subjects	

Reference ID: 5216323

Treatment Regimen 480 mg oral once daily	Steady-state geometric mean AUC and Cmax of PREVYMIS Cmax: 13,000 ng/mL AUC: 71,500 ng•hr/mL
Dose proportionality	Greater than proportional following single and multiple oral or IV doses of PREVYMIS 240 mg and 480 mg
Accumulation ratio†	Cmax: 1.03 AUC: 1.22
Time to steady-state	9-10 days
Absorption	
Bioavailability	Healthy subjects administered PREVYMIS without cyclosporine: 94% at an oral dose range of 240 mg to 480 mg HSCT recipients administered PREVYMIS without cyclosporine: 35% with 480 mg oral once daily HSCT recipients administered PREVYMIS with cyclosporine: 85% with 240 mg oral once daily Kidney transplant recipients administered PREVYMIS without cyclosporine: 56%‡ with 480 mg oral once daily
Median Tmax (hr)	1.5 to 3.0 hr
Effect of food (relative to fasting)§	AUC: 99.63% [84.27% - 117.80%] Cmax: 129.82% [104.35% -161.50%]
Distribution	
Mean steady-state volume of distribution	45.5 L following IV administration in HSCT recipients
% *In vitro* bound to human plasma proteins	99% across the concentration range of 0.2 to 50 mg/L
In vitro blood-to plasma ratio	0.56 across the concentration range of 0.1 to 10 mg/L
Metabolism	
In vitro metabolism	UGT1A1/1A3 (minor)
Drug-related component in plasma	97% unchanged parent No major metabolites detected in plasma
Elimination	
Route of elimination	Hepatic uptake (OATP1B1/3)

Reference ID: 5216323

Mean terminal $t_{1/2}$ (hr)	12 hrs after dosing of PREVYMIS 480 mg IV once daily
% of dose excreted in feces¶	93%
% of dose excreted in urine¶	<2%
% of unchanged drug excreted in feces¶	70%

* Values were obtained in studies of healthy subjects unless otherwise indicated.

† Based on geometric mean data.

‡ 95% CI (46%, 65%)

§ Values refer to geometric mean ratio [fed/fasted] percentage and 90% confidence interval back transformed from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values. The meal administered was a standard high fat and high calorie meal (33 grams protein, 65 grams carbohydrates, 58 grams fat; 920 total calories).

¶ Single oral administration of radiolabeled letermovir in mass balance study.

Specific Populations

Pediatric Population

The pharmacokinetics of letermovir in patients less than 18 years of age have not been evaluated.

Age, Gender, Race, and Weight

Age (18 to 82 years), gender, race (White vs. non-White), and body weight (up to 100 kg) did not have a clinically significant effect on the pharmacokinetics of letermovir.

Renal Impairment

Clinical Study in a Renally Impaired Population

Letermovir AUC was approximately 1.9- and 1.4-fold higher in subjects with moderate (eGFR greater than or equal to 30 to 59 mL/min/1.73m^2) and severe (eGFR less than 30 mL/min/1.73m^2) renal impairment, respectively, compared to healthy subjects.

Post-kidney Transplant

Based on population pharmacokinetic analysis, letermovir AUC was approximately 1.1-, 1.3- and 1.4-fold higher in subjects with mild (CLcr greater than or equal to 60 to less than 90 mL/min), moderate (CLcr greater than or equal to 30 to less than 60 mL/min) and severe (CLcr greater than or equal to 15 to less than 30 mL/min) renal impairment, respectively, compared to subjects with CLcr greater than or equal to 90 mL/min.

Intravenous Formulation

Hydroxypropyl betadex present in the intravenous letermovir formulation is mainly eliminated by glomerular filtration. Decreased elimination of hydroxypropyl betadex has been reported in the literature in patients with severe renal impairment.

Hepatic Impairment

Letermovir AUC was approximately 1.6- and 3.8-fold higher in subjects with moderate (Child-Pugh Class B [CP-B], score of 7-9) and severe (Child-Pugh Class C [CP-C], score of 10-15) hepatic impairment, respectively, compared to healthy subjects.

Drug Interaction Studies

Reference ID: 5216323

Drug interaction studies were performed in healthy subjects with PREVYMIS and drugs likely to be co-administered or drugs commonly used as probes for pharmacokinetic interactions *(see Table 6 and Table 7)*.

In vitro results indicate that letermovir is a substrate of drug metabolizing enzymes CYP3A, CYP2D6, UGT1A1, and UGT1A3, and transporters OATP1B1/3 and P-gp. Oxidative metabolism is considered to be a minor elimination pathway based on *in vivo* human data. Inhibitors of OATP1B1/3 may result in increases in letermovir plasma concentrations. Changes in letermovir plasma concentrations due to inhibition of P-gp/BCRP by itraconazole were not clinically relevant. Changes in letermovir plasma concentrations due to inhibition of UGTs are not anticipated to be clinically relevant.

Based on *in vitro* studies, the metabolism of letermovir is not mediated by CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2E1, CYP4A11, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, or UGT2B17. The transport of letermovir is not mediated by OATP2B1, OCT1, OAT1, BCRP, or MRP2 *in vitro*.

Letermovir is a time-dependent inhibitor and inducer of CYP3A *in vitro*. Co-administration of PREVYMIS with midazolam resulted in increased exposure of midazolam, indicating that the net effect of letermovir on CYP3A is moderate inhibition *(see Table 7)*. Based on these results, co-administration of PREVYMIS with CYP3A substrates may increase the plasma concentrations of the CYP3A substrates *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.2, 7.3), and Table 4]*. Letermovir is a reversible inhibitor of CYP2C8 *in vitro*. When co-administered with PREVYMIS, plasma concentrations of CYP2C8 substrates are predicted to be increased *[see Table 4 in Drug Interactions (7.3)].* Co-administration of PREVYMIS reduced the exposure of voriconazole, most likely due to the induction of voriconazole elimination pathways, CYP2C9 and CYP2C19. Co-administration of PREVYMIS with CYP2C9 and CYP2C19 substrates may decrease the plasma concentrations of the CYP2C9 and CYP2C19 substrates *[see Table 4 in Drug Interactions (7.3)]*. Letermovir is an inducer of CYP2B6 *in vitro*; the clinical relevance is unknown.

Letermovir inhibited efflux transporters P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), OAT3, and hepatic uptake transporter OATP1B1/3 *in vitro*. Co-administration of PREVYMIS with substrates of OATP1B1/3 transporters (e.g. atorvastatin, a known substrate of CYP3A, OATP1B1/3, and potentially BCRP) may result in a clinically relevant increase in plasma concentrations of OATP1B1/3 substrates *[see Table 4 in Drug Interactions (7.3)]*. There were no clinically relevant changes in plasma concentrations of digoxin, a P-gp substrate, or acyclovir, an OAT3 substrate, following co-administration with PREVYMIS in clinical studies *(see Table 7)*. The effect of letermovir on BCRP, BSEP, and MRP2 substrates was not evaluated in clinical studies; the clinical relevance is unknown.

Based on *in vitro* results letermovir is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7 and is not an inducer of CYP1A2. Letermovir is not an inhibitor of OATP2B1, OCT1, OCT2, or OAT1 *in vitro*.

Table 6: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetics of Letermovir in the Presence of Co-administered Drug

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Letermovir Regimen	Geometric Mean Ratio [90% CI] of Letermovir PK with/without Co-administered Drug (No Effect=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
Antifungals					

Reference ID: 5216323

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Letermovir Regimen	Geometric Mean Ratio [90% CI] of Letermovir PK with/without Co-administered Drug (No Effect=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
fluconazole	400 mg single dose PO	480 mg single dose PO	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)	1.28 (1.15, 1.43)
itraconazole	200 mg once daily PO	480 mg once daily PO	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)	1.90 (1.58, 2.28)
Antimycobacterials					
rifampin	600 mg single dose PO	480 mg single dose PO	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)	2.01 (1.59, 2.54)
	600 mg single dose IV	480 mg single dose PO	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)	0.78 (0.65, 0.93)
	600 mg once daily PO	480 mg once daily PO	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)	0.14 (0.11, 0.19)
	600 mg once daily PO (24 hours after rifampin)†	480 mg once daily PO	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)	0.09 (0.06, 0.12)
Immunosuppressants					
cyclosporine	200 mg single dose PO	240 mg once daily PO	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)	2.06 (1.81, 2.35)
mycophenolate mofetil	1 g single dose PO	480 mg once daily PO	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)	1.39 (1.12, 1.74)
tacrolimus	5 mg single dose PO	80 mg twice daily PO	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)	1.02 (0.93, 1.12)

Abbreviations: PO= oral
* C12hr for tacrolimus
† These data are the effect of rifampin on letermovir 24 hours after final rifampin dose.

Table 7: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetics for Co-administered Drug in the Presence of Letermovir

Reference ID: 5216323

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Letermovir Regimen	Geometric Mean Ratio [90% CI] of Co-administered Drug PK with/without Letermovir (No Effect=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
CYP3A Substrates					
midazolam	1 mg single dose IV	240 mg once daily PO	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)	2.74 (2.16, 3.49)
	2 mg single dose PO	240 mg once daily PO	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)	Not available
P-gp Substrates					
digoxin	0.5 mg single dose PO	240 mg twice daily PO	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)	0.90 (0.84, 0.96)
Immunosuppressants					
cyclosporine	50 mg single dose PO	240 mg once daily PO	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)	2.19 (1.80, 2.66)
mycophenolate mofetil	1 g single dose PO	480 mg once daily PO	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)	1.04 (0.86, 1.27)
tacrolimus	5 mg single dose PO	480 mg once daily PO	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)	2.53 (2.12, 3.03)
sirolimus	2 mg single dose PO	480 mg once daily PO	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)	3.15 (2.80, 3.55)
Antifungals and Antivirals					
acyclovir	400 mg single dose PO	480 mg once daily PO	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)	1.13 (0.94, 1.36)
fluconazole	400 mg single dose PO	480 mg single dose PO	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)	1.04 (1.00, 1.08)
itraconazole	200 mg once daily PO	480 mg once daily PO	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)	0.67 (0.61, 0.73)
posaconazole	300 mg single dose PO	480 mg once daily PO	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)	1.10 (0.94, 1.30)
voriconazole	200 mg twice daily PO	480 mg once daily PO	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)	0.49 (0.42, 0.57)
HMG-CoA Reductase Inhibitors					
atorvastatin	20 mg single dose PO	480 mg once daily PO	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)	3.62 (2.87, 4.55)
Oral Contraceptives					
ethinyl estradiol (EE) /levonorgestrel (LNG)	0.03 mg EE single dose PO	480 mg once daily PO	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)	1.57 (1.45, 1.70)
	0.15 mg LNG single dose PO		1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)	1.38 (1.32, 1.46)

Abbreviations: PO=oral

* C12hr reported for voriconazole.

Reference ID: 5216323

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Letermovir inhibits the CMV DNA terminase complex (pUL51, pUL56, and pUL89) which is required for viral DNA processing and packaging. Biochemical characterization and electron microscopy demonstrated that letermovir affects the production of proper unit length genomes and interferes with virion maturation. Genotypic characterization of virus resistant to letermovir confirmed that letermovir targets the terminase complex.

Antiviral Activity

The median EC_{50} value of letermovir against a collection of clinical CMV isolates in a cell-culture model of infection was 2.1 nM (range = 0.7 nM to 6.1 nM, n = 74). There was no significant difference in EC_{50} value by CMV gB genotype (gB1=29; gB2=27; gB3=11; and gB4=3).

Combination Antiviral Activity

No antagonism of the antiviral activity was seen when letermovir was combined with CMV DNA polymerase inhibitors (cidofovir, foscarnet, or ganciclovir).

Viral Resistance

In Cell Culture

CMV mutants with reduced susceptibility to letermovir have been selected in cell culture and the resistance mutations map to UL51, UL56, and UL89. Resistance-associated substitutions were found in pUL51 (P91S, A95V), pUL56 (C25F, S229F, V231A/L, N232Y, V236A/L/M, E237D, L241P, T244K/R, L254F, L257F/I, K258E, F261C/L/S, Y321C, C325F/R/W/Y, L328V, M329T, A365S, N368D, R369G/M/S), and pUL89 (N320H, D344E). EC_{50} values for recombinant CMV mutants expressing these substitutions are 1.6- to 9,300-fold higher than those for the wild-type reference virus.

In Clinical Studies

In a Phase 2b trial evaluating letermovir or placebo in 131 HSCT recipients, DNA sequence analysis of a select region of UL56 (amino acids 231 to 369) was performed on samples obtained from 12 letermovir-treated subjects who experienced prophylaxis failure and for whom on-treatment samples were available for analysis. One subject had a letermovir resistance substitution, pUL56 V236M (19-50-fold reduction in susceptibility).

In a Phase 3 trial (P001), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 50 letermovir-treated subjects who had received at least one dose of study drug and experienced prophylaxis failure and for whom samples were available for analysis. The pUL56 substitutions V236M (19-50-fold reduction), E237G (13-fold reduction), C325W (9300-fold reduction), and R369T (52-fold reduction) were detected in 3 subjects; however, no 2 subjects had substitutions at the same positions.

In a Phase 3 trial (P040), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 32 subjects (regardless of treatment group) who experienced prophylaxis failure or who discontinued early with CMV viremia. No letermovir resistance-associated substitutions were detected above the validated assay limit.

In a Phase 3 trial (P002), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 52 letermovir-treated subjects who experienced CMV disease or who discontinued early with CMV viremia. No previously characterized resistance-associated substitutions were identified. Novel substitutions were detected in letermovir-treated subjects at resistance-associated positions (pUL56 S229Y [n=1], pUL56 M329I [n=9], and pUL89 D344Y [n=5]) at low frequencies, ranging between 0.05 to 0.07. The clinical significance of these substitutions is unknown; phenotypic analysis is planned.

Cross Resistance

Reference ID: 5216323

Cross resistance is not likely with drugs outside of this class. Letermovir is fully active against viral populations with substitutions conferring resistance to CMV DNA polymerase inhibitors (cidofovir, foscarnet, and ganciclovir). These DNA polymerase inhibitors are expected to be fully active against viral populations with substitutions conferring resistance to letermovir.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis
Letermovir was not genotoxic in *in vitro* or *in vivo* assays, including microbial mutagenesis assays, chromosomal aberration in Chinese hamster ovary cells, and in an *in vivo* mouse micronucleus study.

Letermovir was not carcinogenic in a 6-month RasH2 transgenic mouse study up to the highest doses tested (150 mg/kg/day in males and 300 mg/kg/day in females). Based on a comprehensive assessment of the available toxicology data and the CMV-specific target, letermovir is not expected to be carcinogenic in humans.

Impairment of Fertility
In a fertility and early embryonic development study in rats, no effects of letermovir on female fertility were observed at letermovir exposures (AUC) approximately 5 times higher than human exposure at the RHD.

In male rat fertility studies, decreased fertility associated with irreversible testicular toxicity was observed at ≥180 mg/kg/day (greater than or equal to 3 times the human exposure at the RHD). No fertility or testicular effects were observed at dose levels resulting in letermovir exposures (AUC) similar to human exposure at the RHD *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Testicular toxicity in rats observed at ≥180 mg/kg/day (greater than or equal to 3 times the human exposure at the RHD) was characterized by decreased testis weight, bilateral seminiferous tubular degeneration, decreased sperm count and motility, and resultant decreased male fertility. Male reproductive system toxicities were not observed in either a monkey testicular toxicity study up to 240 mg/kg/day (approximately 2 times higher than human exposure at the RHD), or a general toxicology study in mice up to 250 mg/kg/day (approximately 3 times higher than human exposure at the RHD).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overview of Clinical Studies

An overview of the trials contributing to the assessment of efficacy and safety of PREVYMIS in HSCT and kidney transplant recipients is provided in Table 8.

Table: 8 Trials Conducted with PREVYMIS

Trial (NCT Number)	Population	Trial Arms (N)*	Duration of Prophylaxis Post-Transplant	Primary Endpoint
P001 (NCT02137772)	Adult allogeneic HSCT recipients [R+]	PREVYMIS (373) Placebo (192)	Through Week 14	Clinically significant CMV infection through Week 24 post-HSCT
P040 (NCT03930615)	Adult allogeneic HSCT recipients [R+] at risk for late CMV	PREVYMIS (144) Placebo (74)	Extension of prophylaxis from Week 14 through Week 28	Clinically significant CMV infection through

Reference ID: 5216323

	infection and disease			Week 28 post-HSCT
P002 (NCT03443869)	Adult kidney transplant recipients [D+/R-]	PREVYMIS (292) Valganciclovir (297)	Through Week 28	CMV disease through Week 52 post-kidney transplant

* N represents the number of subjects treated.

14.2 Adult CMV-seropositive Recipients [R+] of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (Trial P001 and Trial P040)

Prophylaxis Through Week 14 (~100 days) Post-HSCT (Trial P001)

To evaluate PREVYMIS prophylaxis as a preventive strategy for CMV infection or disease in transplant recipients at high risk for CMV reactivation, the efficacy of PREVYMIS was assessed in a multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 Trial (P001, NCT02137772) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Subjects were randomized (2:1) to receive either PREVYMIS at a dose of 480 mg once daily adjusted to 240 mg when co-administered with cyclosporine, or placebo. Randomization was stratified by investigational site and risk level for CMV reactivation at the time of study entry. Study drug was initiated after HSCT (at any time from Day 0 to Day 28 post-HSCT) and continued through Week 14 post-HSCT. Study drug was administered either orally or intravenously; the dose of PREVYMIS was the same regardless of the route of administration. Subjects received CMV DNA monitoring weekly until post-HSCT Week 14 and then bi-weekly until post-HSCT Week 24, with initiation of standard-of-care CMV pre-emptive therapy if CMV viremia was considered clinically significant. Subjects had continued follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 565 treated subjects, 70 subjects were found to have CMV viremia prior to study drug initiation and were therefore excluded from the efficacy analyses. The efficacy population consisted of 325 subjects who received PREVYMIS (including 91 subjects who received at least one IV dose) and 170 who received placebo (including 41 subjects who received at least one IV dose). The IV formulation of PREVYMIS was used at investigators' discretion in subjects who were unable to take oral therapy (e.g., unable to tolerate oral intake). The median time to starting study drug was 8 days after transplantation. Thirty-four percent (34%) of subjects were engrafted at baseline. The median age was 55 years (range: 18 to 76 years). 57% were male; 84% were White; 9% were Asian; 2% were Black or African American; and 5% were other (American Indian or Alaska Native, multiple, and missing). 7% were Hispanic or Latino; 89% not Hispanic or Latino; and 4% other (not reported, unknown, and missing).

At baseline, 30% of all subjects had one or more of the following factors associated with increased risk for CMV reactivation (high risk stratum): Human Leukocyte Antigen (HLA)-related donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or –DR; haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; Grade 2 or greater Graft-Versus-Host Disease (GVHD) requiring systemic corticosteroids. The remaining 70% of subjects did not meet any of these high risk stratum criteria and were therefore included in the low risk stratum. Additionally, 48% of subjects received a myeloablative regimen, 51% were receiving cyclosporine, and 43% were receiving tacrolimus. The most common primary reasons for transplant were acute myeloid leukemia (38%), myelodysplastic syndrome (16%), and lymphoma (12%).

Clinically Significant CMV Infection

The primary efficacy endpoint of Trial P001 was the incidence of clinically significant CMV infection through Week 24 post-HSCT (prophylaxis failure). Clinically significant CMV infection was defined as the occurrence of either CMV end-organ disease, or initiation of anti-CMV pre-emptive therapy (PET) based on documented CMV viremia (using the Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® assay, LLoQ is 137 IU/mL, which is approximately 150 copies/mL) and the clinical condition of the subject. The protocol-specified guidance for CMV DNA thresholds for the initiation of PET during the treatment period was ≥ 150 copies/mL or > 300 copies/mL for subjects in the high and low risk strata, respectively. From Week 14 through Week 24, the threshold was >300 copies/mL for both high and low risk strata subjects. The Non-

Reference ID: 5216323

Completer=Failure (NC=F) approach was used, where subjects who discontinued from the trial prior to Week 24 post-HSCT or had a missing outcome at Week 24 post-HSCT were counted as failures.

Efficacy results from Trial P001 are shown in Table 9.

Table 9: Trial P001 Incidence of Clinically Significant CMV Infection in HSCT Recipients (NC=F Approach, FAS Population) Through Week 24

Parameter	PREVYMIS (N=325)	Placebo (N=170)
Proportion of subjects who failed prophylaxis	**38%**	**61%**
Reasons for failures*		
Clinically significant CMV infection by Week 24†	18%	42%
Initiation of PET based on documented CMV viremia	16%	40%
CMV end-organ disease	2%	2%
Discontinued from study before Week 24‡	17%	16%
Missing outcome in Week 24 visit window	3%	3%
Stratum-adjusted treatment difference (PREVYMIS-Placebo)§		
Difference (95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)¶	

* The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

† Through Week 14, 8% of subjects in the PREVYMIS group and 39% of subjects in the placebo group experienced clinically significant CMV infection.

‡ Reasons for discontinuation included adverse event, death, lost to follow-up, physician decision, and withdrawal by subject.

§ 95% CI and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (high or low risk).

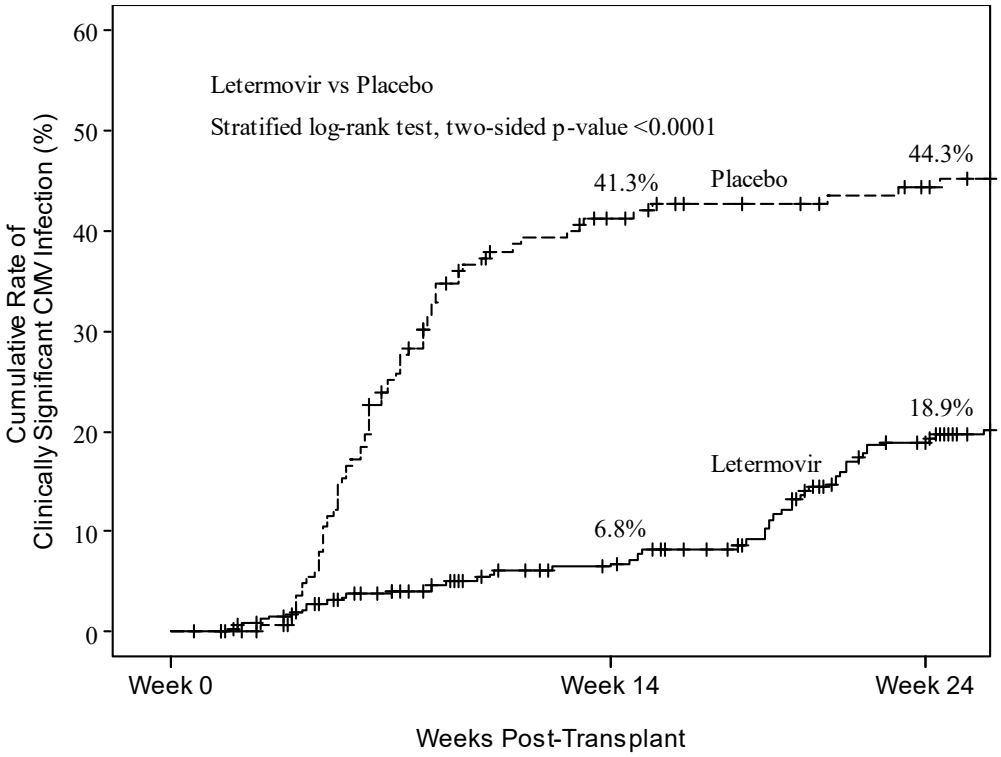
¶ p-value <0.0001.

Note: FAS=Full analysis set; FAS includes randomized subjects who received at least one dose of study medication, and excludes subjects with detectable CMV DNA at baseline. Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through Week 24 post-HSCT visit window.

Efficacy results were consistent across high and low risk strata for CMV reactivation. The time to clinically significant CMV infection is shown in Figure 1. Among subjects in the PREVYMIS group, the cumulative rate of clinically significant CMV infection increased from 6.8% at the end of prophylaxis (Week 14) to 18.9% at Week 24. In the placebo group, the cumulative rate of clinically significant CMV infection increased from 41.3% at Week 14 to 44.3% at Week 24 *[see Dosage and Administration (2.3)].*

Reference ID: 5216323

Figure 1: P001: Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant in HSCT Recipients (FAS Population)



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

Post-hoc analysis demonstrated that among PREVYMIS-treated subjects, inclusion in the high risk stratum for CMV reactivation at baseline, occurrence of GVHD, and steroid use at any time after randomization may be associated with the development of clinically significant CMV infection between Week 14 and Week 24 post-HSCT.

Mortality
The Kaplan-Meier event rate for all-cause mortality in the PREVYMIS vs. placebo groups was 12% vs. 17% at Week 24 post-HSCT, and 24% vs. 28% at Week 48 post-HSCT.

Prophylaxis From Week 14 (~100 days) Through Week 28 (~200 days) Post-HSCT (Trial P040)
The efficacy of extending PREVYMIS prophylaxis from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT in patients at risk for late CMV infection and disease was assessed in a multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (P040, NCT03930615) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic HSCT. Eligible subjects who completed PREVYMIS prophylaxis through ~100 days post-HSCT were randomized (2:1) to receive PREVYMIS or placebo from Week 14 through Week 28 post-HSCT. Subjects received PREVYMIS at a dose of 480 mg once daily (adjusted to 240 mg when co-administered with cyclosporine) or placebo. Study drug was administered either orally or IV; the dose of

Reference ID: 5216323

PREVYMIS was the same regardless of the route of administration. One subject received IV PREVYMIS for 2 days. Subjects were monitored through Week 28 post-HSCT for the primary efficacy endpoint with continued off-treatment follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 218 treated subjects, 144 subjects received PREVYMIS and 74 received placebo. The median age was 55 years (range: 20 to 74 years); 62% were male; 79% were white; 11% were Asian; 2% were Black; 1% were multiple races; 6% had missing race; and 10% were Hispanic or Latino.

At study entry, all subjects had risk factors for late CMV infection and disease, with 64% having two or more risk factors. The risk factors included: HLA-related (sibling) donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or –DR; haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; receipt of anti-thymocyte globulin; receipt of alemtuzumab; use of systemic prednisone (or equivalent) at a dose of ≥1 mg/kg of body weight per day. The most common reasons for transplant were acute myeloid leukemia (42%), acute lymphocytic leukemia (15%), and myelodysplastic syndrome (11%).

Clinically Significant CMV Infection
The primary efficacy endpoint of Trial P040 was the incidence of clinically significant CMV infection through Week 28 post-HSCT. Clinically significant CMV infection was defined as the occurrence of either CMV end-organ disease, or initiation of anti-CMV PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject. The Observed Failure (OF) approach was used, where subjects who discontinued prematurely from the study without viremia or were missing data at the timepoint were not counted as failures. The number of subjects who discontinued from the study before Week 28 without viremia was 14 (9.7%) in the PREVYMIS arm and 0 in the placebo arm. The number of subjects with a missing outcome in the Week 28 visit window was 3 (2.1%) in the PREVYMIS arm and 4 (5.4%) in the placebo arm, none had prior viremia.

Efficacy results from Trial P040 are shown in Table 10. Efficacy was consistent across subgroups based on participant characteristics (age, gender, race) and risk factors for late CMV infection and disease.

Table 10: Trial P040 Efficacy Results in HSCT Recipients at Risk for Late CMV Infection and Disease (OF Approach, FAS Population)

Parameter	PREVYMIS (~200 days PREVYMIS) (N=144)	Placebo (~100 days PREVYMIS) (N=74)
Failures*	**2.8%**	**18.9%**
Clinically significant CMV infection from Week 14 through Week 28†	1.4%	17.6%
Initiation of PET based on documented CMV viremia	0.7%	14.9%
CMV end-organ disease	0.7%	2.7%
Discontinued from study with CMV viremia before Week 28	1.4%	1.4%
Stratum-adjusted treatment difference (PREVYMIS (~200 days PREVYMIS)-Placebo (~100 days PREVYMIS))‡		
Difference (95% CI)	-16.1 (-25.8, -6.5)§	

Reference ID: 5216323

* The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

† Clinically significant CMV infection was defined as CMV end-organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject.

‡ The 95% CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (haploidentical donor yes or no). A one-sided p-value ≤0.0249 was used for declaring statistical significance.

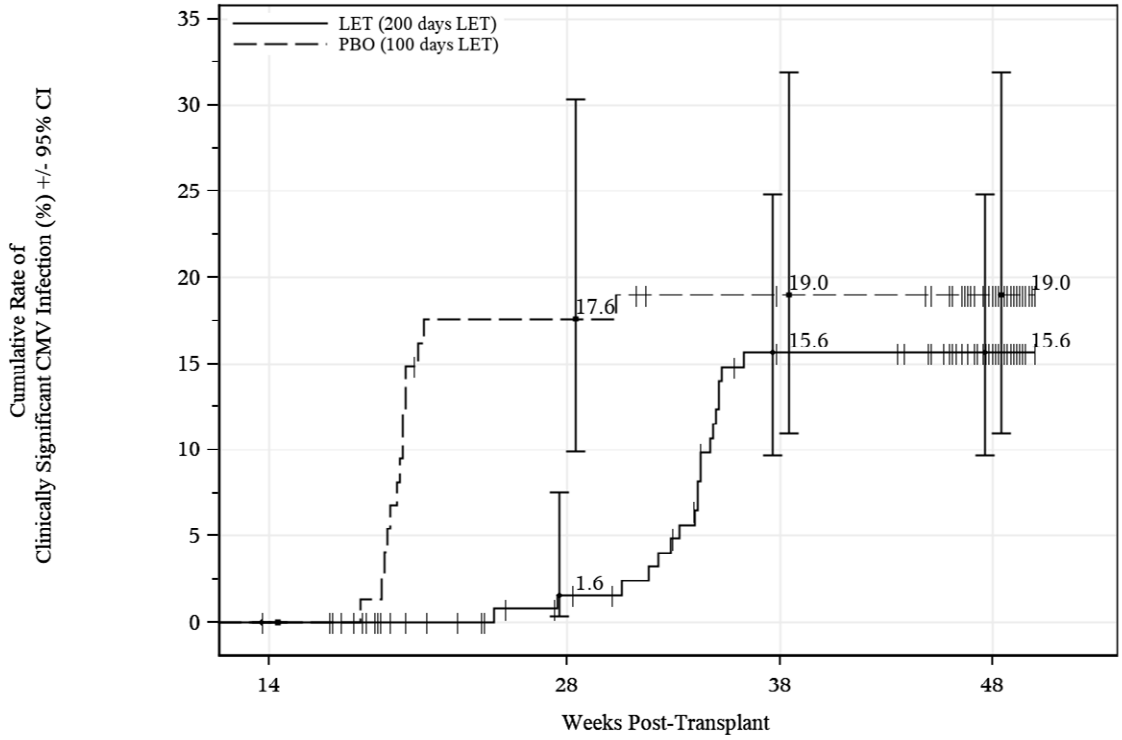
§ p-value = 0.0005

Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach. With the OF approach, failure was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or discontinued prematurely from the study with CMV viremia from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT.

N = Number of subjects in each treatment group.

The time to clinically significant CMV infection is shown in Figure 2. Among subjects in the PREVYMIS group, the cumulative rate of clinically significant CMV infection increased from 1.6% at the end of prophylaxis (Week 28) to 15.6% at Week 38. In the placebo group, the cumulative rate of clinically significant CMV infection increased from 17.6% at Week 28 to 19.0% at Week 38. There were no additional cases of clinically significant CMV infection in either group between Weeks 38 and 48 *[see Dosage and Administration (2.3)].*

Figure 2: Trial P040 Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection From Week 14 Through Week 48 Post-transplant in HSCT Recipients at Risk for Late CMV Infection and Disease (FAS Population)



Number of subjects at risk

LET (200 days LET)	143	123	99	74
PBO (100 days LET)	74	60	55	38

LET = Letermovir; PBO = Placebo

Reference ID: 5216323

14.3 Adult CMV-seronegative Recipients of a Kidney Transplant from a CMV-seropositive Donor [D+/R-] (Trial P002)

To evaluate PREVYMIS prophylaxis as a preventive strategy for CMV disease in kidney transplant recipients, the efficacy of PREVYMIS was assessed in a multicenter, double-blind, active comparator-controlled non-inferiority Phase 3 trial (P002, NCT03443869) in adult kidney transplant recipients at high risk [D+/R-]. Subjects were randomized (1:1) to receive either PREVYMIS or valganciclovir. PREVYMIS was administered at a dose of 480 mg once daily (adjusted to 240 mg when co-administered with cyclosporine). PREVYMIS was given concomitantly with acyclovir. Valganciclovir was given concomitantly with a placebo to acyclovir. Randomization was stratified by the use or nonuse of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction. Study drug was initiated between Day 0 and Day 7 post-kidney transplant and continued through Week 28 (~200 days) post-transplant. Study drug was administered either orally or IV; the dose of PREVYMIS was the same regardless of the route of administration. Three subjects received IV PREVYMIS for a mean duration of 1.7 days. Subjects were monitored through Week 52 post-transplant.

Among the 589 treated subjects, 292 subjects received PREVYMIS and 297 received valganciclovir. The median age was 51 years (range: 18 to 82 years); 72% were male; 84% were White; 9% were Black; 3% were multiple; 2% were Asian; 1% Alaskan native or American Indian; 17% were Hispanic or Latino; and 60% received a kidney from a deceased donor. The most common primary reasons for transplant were congenital cystic kidney disease (17%), hypertension (16%), and diabetes/diabetic nephropathy (14%).

CMV Disease
The primary efficacy endpoint of Trial P002 was the incidence of CMV disease (CMV end-organ disease or CMV syndrome, confirmed by an independent adjudication committee) through Week 52 post-transplant. The Observed Failure (OF) approach was used, where subjects who discontinued prematurely from the study for any reason or were missing data at the timepoint were not counted as failures. The number of subjects who discontinued from the study before Week 52 was 32 (11%) in the PREVYMIS arm and 28 (9%) in the valganciclovir arm. The number of subjects with a missing outcome in the Week 52 visit window was 24 (8%) in the PREVYMIS arm and 25 (8%) in the valganciclovir arm.

Efficacy results from Trial P002 are shown in Table 11.

Table 11: Trial P002 Incidence of CMV Disease in Kidney Transplant Recipients (OF Approach, FAS Population) Through Week 52

Parameter	PREVYMIS (N=289)	Valganciclovir (N=297)
CMV Disease* Through Week 52	**10%**	**12%**
CMV Syndrome†	8%	11%
CMV End-organ Disease	2%	<1%
Stratum-adjusted Treatment Difference‡ (PREVYMIS – Valganciclovir)	-1.4 (-6.5, 3.8)§	

* CMV disease cases confirmed by an independent adjudication committee.

† Defined as evidence of CMV in blood by viral isolation, rapid culture, antigenemia, or nucleic acid testing, and two or more of the following: 1) fever ≥38°C for at least 2 days, 2) new or increased malaise/fatigue, 3) leukopenia or neutropenia on two separate measurements at least 24 hours apart, 4) ≥5% atypical lymphocytes, 5) thrombocytopenia, 6) elevation of ALT or AST to 2x ULN.

Reference ID: 5216323

‡ The 95% CIs for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (use/non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction).

§ Based on a non-inferiority margin of 10%, PREVYMIS is non-inferior to valganciclovir.

Note: Approach to handling missing values: Observed failure (OF) approach. With OF approach, subjects who discontinued from the study before Week 52 or had a missing outcome in the Week 52 visit window were not counted as failures.

Efficacy was comparable across all subgroups, including the use/nonuse of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction.

In an exploratory analysis of the incidence of CMV disease through Week 28 post-transplant, the difference (PREVYMIS – Valganciclovir) was -1.7% with 95% CI of (-3.4, 0.1). No subjects in the PREVYMIS group experienced CMV disease through Week 28 post-transplant (end of treatment period) compared with 5 subjects in the valganciclovir group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Tablets:

Each PREVYMIS 240 mg tablet is a yellow oval tablet; each tablet is debossed with “591” on one side and corporate logo on the other side. Each PREVYMIS 480 mg tablet is a pink oval, bi-convex tablet debossed with “595” on one side and corporate logo on the other side.
The 240 mg tablets are packaged into a carton (NDC 0006-3075-02) containing four (4) Child Resistant (CR) Dosepaks®, each containing a 7-count blister card for a total of 28 tablets, or into a carton (NDC 0006-3075-04) containing two (2) unit-dose 7-count blister cards for a total of 14 tablets.

The 480 mg tablets are packaged into a carton (NDC 0006-3076-02) containing four (4) Child Resistant (CR) Dosepaks®, each containing a 7-count blister card for a total of 28 tablets, or into a carton (NDC 0006-3076-04) containing two (2) unit-dose 7-count blister cards for a total of 14 tablets.

Store PREVYMIS tablets in the original package until use.

Store PREVYMIS tablets at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Injection:

PREVYMIS is supplied as a sterile, clear solution for intravenous use of 240 mg (12 mL per vial) or 480 mg (24 mL per vial) that may contain a few product-related small translucent or white particles. The final solutions for infusion are obtained by dilution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP.

The single dose vials are supplied in cartons that contain a 240 mg single-dose vial (NDC 0006-5003-01) or a 480 mg single-dose vial (NDC 0006-5004-01).

Store PREVYMIS injection vials at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store in the original carton to protect from exposure to light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Reference ID: 5216323

Drug Interactions
Inform patients that PREVYMIS may interact with some drugs; therefore, advise patients to report the use of any prescription, non-prescription medication, or herbal products to their healthcare provider *[see Dosage and Administration (2.4), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Drug Interactions (7)]*.

Administration
Inform patients that it is important not to miss or skip doses and to take PREVYMIS for the duration that is recommended by the healthcare provider. Instruct patients that if they miss a dose of PREVYMIS, they should take it as soon as they remember. If they do not remember until it is time for the next dose, instruct them to skip the missed dose and go back to the regular schedule. Instruct patients not to double their next dose or take more than the prescribed dose.

Storage
Advise patients to store PREVYMIS tablets in the original package until use *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Distributed by: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patent information: www.msd.com/research/patent

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2017-XXXX Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

uspi-mk8228-mf-XXXXrXXX

Patient Information

PREVYMIS® (PREH-vih-miss) (letermovir) tablets	PREVYMIS® (PREH-vih-miss) (letermovir) injection, for intravenous use

What is PREVYMIS?

PREVYMIS is a prescription medicine used to help prevent:

- cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adults who have received an allogeneic hematopoietic stem cell (bone marrow) transplant and who have a high risk for getting CMV infection and disease.
- CMV disease in adults who have received a kidney transplant and who have a high risk for getting CMV disease.

It is not known if PREVYMIS is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take PREVYMIS?

Do not take PREVYMIS if you take:
- pimozide
- ergot alkaloids

If you are taking PREVYMIS with cyclosporine, do not take:
- pitavastatin or simvastatin

What should I tell my healthcare provider before taking PREVYMIS?

Before taking PREVYMIS, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:
- have kidney or liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if PREVYMIS will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if PREVYMIS passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking PREVYMIS.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. PREVYMIS may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how PREVYMIS works and cause serious side effects.

Know the medicines you take. Keep a list of medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. Your healthcare provider or pharmacist will tell you if it is safe to take PREVYMIS with other medicines. Do not start or stop taking another medicine without telling your healthcare provider first.

How should I take PREVYMIS?

PREVYMIS comes as a tablet or can be given by your healthcare provider through an IV line (intravenously).

- **If you take PREVYMIS tablets:**
  - Take PREVYMIS exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not stop taking PREVYMIS without talking to your healthcare provider first.
  - Take 1 PREVYMIS tablet 1 time a day.
  - Take PREVYMIS with or without food.
  - Swallow PREVYMIS tablets whole.
  - It is important that you do not miss or skip doses of PREVYMIS.
  - If you miss a dose, take it as soon as you remember. If you do not remember until it is time for your next dose, skip the missed dose and take your dose at the next scheduled time. Do not take 2 doses of PREVYMIS at the

08HBLM

Reference ID: 5216323

same time or take more than your prescribed dose to make up for a missed dose.
  - If you take too much PREVYMIS, call your healthcare provider right away.
- **If you receive PREVYMIS through an IV line (intravenously):**
  - You will receive PREVYMIS 1 time each day given over 1 hour.
  - If you miss or skip your dose of PREVYMIS, call your healthcare provider right away.

What are the possible side effects of PREVYMIS?

The most common side effects of PREVYMIS in adults who have received a hematopoietic stem cell transplant include:

- nausea
- diarrhea
- vomiting
- swelling in your arms and legs
- cough
- headache
- tiredness
- stomach (abdominal) pain

The most common side effect of PREVYMIS in adults who have received a kidney transplant is diarrhea.

These are not all the possible side effects of PREVYMIS.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store PREVYMIS?

- Store PREVYMIS tablets and PREVYMIS injection at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store PREVYMIS tablets in the original package until you are ready to take it.
- Store PREVYMIS injection in the original carton to protect from exposure to light.

Keep PREVYMIS and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of PREVYMIS.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information leaflet. Do not use PREVYMIS for a condition for which it was not prescribed. Do not give PREVYMIS to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about PREVYMIS that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in PREVYMIS?

Active ingredient: letermovir
Inactive ingredients:
Tablets: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and povidone 25. **Film coating:** hypromellose 2910, iron oxide red (only for 480 mg tablets), iron oxide yellow, lactose monohydrate, titanium dioxide, and triacetin. Carnauba wax is added as a polishing agent.
Injection: hydroxypropyl betadex, sodium chloride, sodium hydroxide, and Water for Injection.

Distributed by: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patent information: http://www.msd.com/research/patent
The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.
Copyright © 2017-2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.
usppi-mk8228-mf-2306r003

For more information go to www.PREVYMIS.com or call 1-800-444-2080.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 06/2023

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 240 mg film-coated tablets
PREVYMIS 480 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

PREVYMIS 240 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 240 mg of letermovir.

PREVYMIS 480 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 480 mg of letermovir.

Excipients with known effect

Each 240 mg film-coated tablet contains 4 mg of lactose (as monohydrate).
Each 480 mg film-coated tablet contains 6.4 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

PREVYMIS 240 mg film-coated tablets

Yellow oval tablet of dimensions 16.5 mm x 8.5 mm, debossed with “591” on one side and corporate logo on the other side.

PREVYMIS 480 mg film-coated tablets

Pink oval, bi-convex tablet of dimensions 21.2 mm x 10.3 mm, debossed with “595” on one side and corporate logo on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

PREVYMIS is indicated for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT).

PREVYMIS is indicated for prophylaxis of CMV disease in CMV-seronegative adults who have received a kidney transplant from a CMV-seropositive donor [D+/R-].

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antiviral agents.

4.2 Posology and method of administration

PREVYMIS should be initiated by a physician experienced in the management of patients who have had an allogeneic haematopoietic stem cell transplant or kidney transplant.

Posology

PREVYMIS is also available as concentrate for solution for infusion (240 mg and 480 mg).

PREVYMIS tablets and concentrate for solution for infusion may be used interchangeably at the discretion of the physician, and no dose adjustment is necessary.

The recommended dose of PREVYMIS is one 480 mg tablet once daily.

HSCT
PREVYMIS should be started after HSCT. PREVYMIS may be started on the day of transplant and no later than 28 days post-HSCT. PREVYMIS may be started before or after engraftment. Prophylaxis with PREVYMIS should continue through 100 days post-HSCT.

Prolonged PREVYMIS prophylaxis beyond 100 days post-HSCT may be of benefit in some patients at high risk for late CMV reactivation (see section 5.1). The safety and efficacy of PREVYMIS use for more than 200 days has not been studied in clinical trials.

Kidney transplant
PREVYMIS should be started on the day of transplant and no later than 7 days post-kidney transplant and continued through 200 days post-transplant.

Dose adjustment
If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily (see sections 4.5 and 5.2).

- If cyclosporine is initiated after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily.
- If cyclosporine is discontinued after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be increased to 480 mg once daily.
- If cyclosporine dosing is temporarily interrupted due to high cyclosporine levels, no dose adjustment of PREVYMIS is needed.

Missed dose
Patients should be instructed that if they miss a dose of PREVYMIS, they should take it as soon as they remember. If they do not remember until it is time for the next dose, they should skip the missed dose and go back to the regular schedule. Patients should not double their next dose or take more than the prescribed one.

Special populations

Elderly
No dose adjustment of PREVYMIS is required based on age (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of PREVYMIS is required based on mild (Child-Pugh Class A) to moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PREVYMIS is not recommended for patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment (see section 5.2).

Combined hepatic and renal impairment
PREVYMIS is not recommended in patients with moderate hepatic impairment combined with moderate or severe renal impairment (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of PREVYMIS is recommended for patients with mild, moderate, or severe renal impairment. No dose recommendation can be made for patients with end stage renal disease (ESRD) with or without dialysis. Efficacy and safety has not been demonstrated for patients with ESRD.

Paediatric population
The safety and efficacy of PREVYMIS in patients below 18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

For oral use.
The tablet should be swallowed whole and may be taken with or without food. The tablet should not be divided, crushed, or chewed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Concomitant administration with pimozide (see sections 4.4 and 4.5).
Concomitant administration with ergot alkaloids (see sections 4.4 and 4.5).
Concomitant administration with St. John's wort *(Hypericum perforatum)* (see section 4.5).
When letermovir is combined with cyclosporine:
Concomitant use of dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin or pitavastatin is contraindicated (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Monitoring of CMV DNA in HSCT recipients

In a Phase 3 trial (P001), the safety and efficacy of letermovir has been established in HSCT patients with a negative CMV DNA test result prior to initiation of prophylaxis. CMV DNA was monitored on a weekly basis until post-transplant Week 14, and subsequently every two weeks until Week 24. In cases of clinically significant CMV DNAemia or disease, letermovir prophylaxis was stopped and standard-of-care pre-emptive therapy (PET) or treatment was initiated. In patients in whom letermovir prophylaxis was initiated and the baseline CMV DNA test was subsequently found to be positive, prophylaxis could be continued if PET criteria had not been met (see section 5.1).

Risk of adverse reactions or reduced therapeutic effect due to medicinal product interactions

The concomitant use of PREVYMIS and certain medicinal products may result in known or potentially significant medicinal product interactions, some of which may lead to:

- possible clinically significant adverse reactions from greater exposure of concomitant medicinal products or letermovir.
- significant decrease of concomitant medicinal product plasma concentrations which may lead to reduced therapeutic effect of the concomitant medicinal product.

See Table 1 for steps to prevent or manage these known or potentially significant medicinal product interactions, including dosing recommendations (see sections 4.3 and 4.5).

Drug interactions

PREVYMIS should be used with caution with medicinal products that are CYP3A substrates with narrow therapeutic ranges (e.g., alfentanil, fentanyl, and quinidine) as co-administration may result in increases in the plasma concentrations of CYP3A substrates. Close monitoring and/or dose adjustment of co-administered CYP3A substrates is recommended (see section 4.5).

Increased monitoring of cyclosporine, tacrolimus, sirolimus is generally recommended the first 2 weeks after initiating and ending letermovir (see section 4.5) as well as after changing route of administration of letermovir.

Letermovir is a moderate inducer of enzymes and transporters. Induction may give rise to reduced plasma concentrations of some metabolised and transported medicinal products (see section 4.5).

Therapeutic drug monitoring (TDM) is therefore recommended for voriconazole. Concomitant use of dabigatran should be avoided due to risk of reduced dabigatran efficacy.

Letermovir may increase the plasma concentrations of medicinal products transported by OATP1B1/3 such as many of the statins (see section 4.5 and Table 1).

Excipients

PREVYMIS contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

General information about differences in exposure between different letermovir treatment regimens

-The estimated letermovir plasma exposure is different depending on the dose regimen used (see table in section 5.2). Therefore, the clinical consequences of drug interactions for letermovir will be dependent on which letermovir regimen is used and whether or not letermovir is combined with cyclosporine.
-The combination of cyclosporine and letermovir may lead to more marked or additional effects on concomitant medicinal products as compared to letermovir alone (see Table 1).

Effect of other medicinal products on letermovir

The elimination pathways of letermovir *in vivo* are biliary excretion and glucuronidation. The relative importance of these pathways is unknown. Both elimination pathways involve active uptake into the hepatocyte through the hepatic uptake transporters OATP1B1/ 3. After uptake, glucuronidation of letermovir is mediated by UGT1A1 and 3. Letermovir also appears to be subject to P-gp and BCRP mediated efflux in the liver and intestine (see section 5.2).

Inducers of drug metabolising enzymes or transporters

Co-administration of PREVYMIS (with or without cyclosporine) with strong and moderate inducers of transporters (e.g., P-gp) and/or enzymes (e.g., UGTs) is not recommended, as it may lead to subtherapeutic letermovir exposure (see Table 1).
-Examples of strong inducers include rifampicin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifabutin and phenobarbital.
-Examples of moderate inducers include thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz and etravirine.

Rifampicin co-administration resulted in an initial increase in letermovir plasma concentrations (due to OATP1B1/3 and/or P-gp inhibition) that is not clinically relevant, followed by clinically relevant decreases in letermovir plasma concentrations (due to induction of P-gp/UGT) with continued rifampicin co-administration (see Table 1).

Additional effects of other products on letermovir relevant when combined with cyclosporine

Inhibitors of OATP1B1 or 3
Co-administration of PREVYMIS with medicinal products that are inhibitors of OATP1B1/3 transporters may result in increased letermovir plasma concentrations. If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine (a potent OATP1B1/3 inhibitor), the recommended dose of PREVYMIS is 240 mg once daily (see Table 1 and sections 4.2 and 5.2). Caution is advised if other OATP1B1/3 inhibitors are added to letermovir combined with cyclosporine.
-Examples of OATP1B1 inhibitors include gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, and several protease inhibitors (atazanavir, simeprevir).

Inhibitors of P-gp/BCRP
In vitro results indicate that letermovir is a substrate of P-gp/BCRP. Changes in letermovir plasma concentrations due to inhibition of P-gp/BCRP by itraconazole were not clinically relevant.

Effect of letermovir on other medicinal products

Medicinal products mainly eliminated through metabolism or influenced by active transport
Letermovir is a general inducer *in vivo* of enzymes and transporters. Unless a particular enzyme or transporter is also inhibited (see below) induction can be expected. Therefore, letermovir may potentially lead to decreased plasma exposure and possibly reduced efficacy of co-administered medicinal products that are mainly eliminated through metabolism or by active transport.

The size of the induction effect is dependent on letermovir route of administration and whether cyclosporine is concomitantly used. The full induction effect can be expected after 10-14 days of letermovir treatment. The time needed to reach steady state of a specific affected medicinal product will also influence the time needed to reach full effect on the plasma concentrations.

In vitro, letermovir is an inhibitor of CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, and OAT3 at *in vivo* relevant concentrations. *In vivo* studies are available investigating the net effect on CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 additionally on CYP2C19. The net effect *in vivo* on the other listed enzymes and transporters is not known. Detailed information is presented below.
It is unknown whether letermovir may affect the exposure of piperacillin/tazobactam, amphotericine B and micafungin. The potential interaction between letermovir and these medicinal products have not been investigated. There is a theoretical risk of reduced exposure due to induction but the size of the effect and thus clinical relevance is presently unknown.

Medicinal products metabolised by CYP3A
Letermovir is a moderate inhibitor of CYP3A *in vivo*. Co-administration of PREVYMIS with oral midazolam (a CYP3A substrate) results in 2-3-fold increased midazolam plasma concentrations. Co-administration of PREVYMIS may result in clinically relevant increases in the plasma concentrations of co-administered CYP3A substrates (see sections 4.3, 4.4, and 5.2).
-Examples of such medicinal products include certain immunosuppressants (e.g., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA reductase inhibitors, and amiodarone (see Table 1). Pimozide and ergot alkaloids are contraindicated (see section 4.3).
The size of the CYP3A inhibitory effect is dependent on letermovir route of administration and whether cyclosporine is concomitantly used.
Due to time dependent inhibition and simultaneous induction the net enzyme inhibitory effect may not be reached until after 10-14 days. The time needed to reach steady state of a specific affected medicinal product will also influence the time needed to reach full effect on the plasma concentrations. When ending treatment, it takes 10-14 days for the inhibitory effect to disappear. If monitoring is applied, this is recommended the first 2 weeks after initiating and ending letermovir (see section 4.4) as well as after changing route of letermovir administration.

Medicinal products transported by OATP1B1/3
Letermovir is an inhibitor of OATP1B1/3 transporters. Administration of PREVYMIS may result in a clinically relevant increase in plasma concentrations of co-administered medicinal products that are OATP1B1/3 substrates.
-Examples of such medicinal products include HMG-CoA reductase inhibitors, fexofenadine, repaglinide and glyburide (see Table 1). Comparing letermovir regimen administered without cyclosporine, the effect is more marked after intravenous than oral letermovir.
The magnitude of the OATP1B1/3 inhibition on co-administered medicinal products is likely greater when PREVYMIS is co-administered with cyclosporine (a potent OATP1B1/3 inhibitor). This needs to be considered when the letermovir regimen is changed during treatment with an OATP1B1/3 substrate.

Medicinal products metabolised by CYP2C9 and/or CYP2C19
Co-administration of PREVYMIS with voriconazole (a CYP2C19 substrate) results in significantly decreased voriconazole plasma concentrations, indicating that letermovir is an inducer of CYP2C19. CYP2C9 is likely also induced. Letermovir has the potential to decrease the exposure of CYP2C9 and/or CYP2C19 substrates potentially resulting in subtherapeutic levels.
-Examples of such medicinal products include warfarin, voriconazole, diazepam, lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, tilidine, tolbutamide (see Table 1).
The effect is expected to be less pronounced for oral letermovir without cyclosporine, than intravenous letermovir with or without cyclosporine, or oral letermovir with cyclosporine. This needs to be considered when the letermovir regimen is changed during treatment with a CYP2C9 or CYP2C19 substrate. See also general information on induction above regarding time courses of the interaction.

Medicinal products metabolised by CYP2C8
Letermovir inhibits CYP2C8 *in vitro* but may also induce CYP2C8 based on its induction potential. The net effect *in vivo* is unknown.
-An example of a medicinal product which is mainly eliminated by CYP2C8 is repaglinide (see Table 1). Concomitant use of repaglinide and letermovir with or without cyclosporine is not recommended.

Medicinal products transported by P-gp in the intestine
Letermovir is an inducer of intestinal P-gp. Administration of PREVYMIS may result in a clinically relevant decrease in plasma concentrations of co-administered medicinal products that are significantly transported by P-gp in the intestine such as dabigatran and sofosbuvir.

Medicinal products metabolised by CYP2B6, UGT1A1 or transported by BCRP or OATP2B1
Letermovir is a general inducer *in vivo* but has also been observed to inhibit CYP2B6, UGT1A1, BCRP, and OATP2B1 *in vitro*. The net effect *in vivo* is unknown. Therefore, the plasma concentrations of medicinal products that are substrates of these enzymes or transporters may increase or decrease when co-administered with letermovir. Additional monitoring may be recommended; refer to the prescribing information for such medicinal products.
- Examples of medicinal products that are metabolised by CYP2B6 include bupropion.
- Examples of medicinal products metabolised by UGT1A1 are raltegravir and dolutegravir.
- Examples of medicinal products transported by BCRP include rosuvastatin and sulfasalazine.
- An example of a medicinal product transported by OATP2B1 is celiprolol.

Medicinal products transported by the renal transporter OAT3
In vitro data indicate that letermovir is an inhibitor of OAT3; therefore, letermovir may be an OAT3 inhibitor *in vivo*. Plasma concentrations of medicinal products transported by OAT3 may be increased.
-Examples of medicinal products transported by OAT3 includes ciprofloxacin, tenofovir, imipenem, and cilastin.

General information

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with PREVYMIS, doses should be readjusted after treatment with PREVYMIS is completed. A dose adjustment may also be needed when changing route of administration or immunosuppressant.

Table 1 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions. The medicinal product interactions described are based on studies conducted with PREVYMIS or are predicted medicinal product interactions that may occur with PREVYMIS (see sections 4.3, 4.4, 5.1, and 5.2).

Table 1: Interactions and dose recommendations with other medicinal products. Note that the table is not extensive but provides examples of clinically relevant interactions. See also the general text on DDIs above.

Unless otherwise specified, interaction studies have been performed with oral letermovir without cyclosporine. Please note that the interaction potential and clinical consequences may be different depending on whether letermovir is administered orally or intravenous, and whether cyclosporine is concomitantly used. When changing the route of administration, or if changing immunosuppressant, the recommendation concerning co-administration should be revisited.

Concomitant medicinal product	**Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)**	**Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS**
Antibiotics		
nafcillin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Nafcillin may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and nafcillin is not recommended.
Antifungals		
fluconazole (400 mg single dose)/letermovir (480 mg single dose)	↔ fluconazole AUC 1.03 (0.99, 1.08) C_{max} 0.95 (0.92, 0.99) ↔ letermovir AUC 1.11 (1.01, 1.23) C_{max} 1.06 (0.93, 1.21) Interaction at steady state not studied. Expected; ↔ fluconazole ↔ letermovir	No dose adjustment required.
itraconazole (200 mg once daily PO)/letermovir (480 mg once daily PO)	↔ itraconazole AUC 0.76 (0.71, 0.81) C_{max} 0.84 (0.76, 0.92) ↔ letermovir AUC 1.33 (1.17, 1.51) C_{max} 1.21 (1.05, 1.39)	No dose adjustment required.
posaconazole[‡] (300 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔ posaconazole AUC 0.98 (0.82, 1.17) C_{max} 1.11 (0.95, 1.29)	No dose adjustment required.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
voriconazole[‡] (200 mg twice daily)/ letermovir (480 mg daily)	↓ voriconazole AUC 0.56 (0.51, 0.62) C_{max} 0.61 (0.53, 0.71) (CYP2C9/19 induction)	If concomitant administration is necessary, TDM for voriconazole is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir or immunosuppressant.
Antimycobacterials		
rifabutin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Rifabutin may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and rifabutin is not recommended.
rifampicin		Multiple dose rifampicin decreases plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and rifampicin is not recommended.
(600 mg single dose PO)/ letermovir (480 mg single dose PO)	↔letermovir 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 and/or P-gp inhibition)	
(600 mg single dose intravenous)/ letermovir (480 mg single dose PO)	↔ letermovir 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 and/or P-gp inhibition)	
(600 mg once daily PO)/ letermovir (480 mg once daily PO)	↓ letermovir AUC 0.81 (0.67, 0.98) C_{max} 1.01 (0.79, 1.28) C_{24} 0.14 (0.11, 0.19) (Sum of OATP1B1/3 and/or P-gp inhibition and P-gp/UGT induction)	
(600 mg once daily PO (24 hours after rifampicin))[§]/ letermovir (480 mg once daily PO)	↓ letermovir 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/UGT induction)	
Antipsychotics		
thioridazine	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Thioridazine may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and thioridazine is not recommended.
Endothelin antagonists		
bosentan	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and bosentan is not recommended.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antivirals		
acyclovir[‡] (400 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔ acyclovir AUC 1.02 (0.87, 1.2) C_{max} 0.82 (0.71, 0.93)	No dose adjustment required.
valacyclovir	Interaction not studied. Expected: ↔ valacyclovir	No dose adjustment required.
Herbal products		
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	St. John's wort may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and St. John's wort is contraindicated.
HIV medicinal products		
efavirenz	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction) ↑ or ↓ efavirenz (CYP2B6 inhibition or induction)	Efavirenz may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and efavirenz is not recommended.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	These antivirals may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS with these antivirals is not recommended.
HMG-CoA reductase inhibitors		
atorvastatin[‡] (20 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ atorvastatin AUC 3.29 (2.84, 3.82) C_{max} 2.17 (1.76, 2.67) (CYP3A, OATP1B1/3 inhibition)	Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored. The dose of atorvastatin should not exceed 20 mg daily when co-administered with PREVYMIS[#]. Although not studied, when PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in atorvastatin plasma concentrations is expected to be greater than with PREVYMIS alone. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, atorvastatin is contraindicated.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaction not studied. Expected: ↑ HMG-CoA reductase inhibitors (CYP3A, OATP1B1/3 inhibition)	Letermovir may substantially increase plasma concentrations of these statins. Concomitant use is not recommended with PREVYMIS alone. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of these statins is contraindicated.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Interaction not studied. Expected: ↑ HMG-CoA reductase inhibitors (OATP1B1/3 and/or BCRP inhibition)	Letermovir may increase statin plasma concentrations. When PREVYMIS is co-administered with these statins, a statin dose reduction may be necessary[#]. Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, pravastatin is not recommended while for fluvastatin, a dose reduction may be necessary[#]. Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored.
Immunosuppressants		
cyclosporine (50 mg single dose)/ letermovir (240 mg daily)	↑ cyclosporine AUC 1.66 (1.51, 1.82) C_{max} 1.08 (0.97, 1.19) (CYP3A inhibition)	If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily (see sections 4.2 and 5.1). Frequent monitoring of cyclosporine whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of cyclosporine adjusted accordingly[#].
cyclosporine (200 mg single dose)/ letermovir (240 mg daily)	↑ letermovir AUC 2.11 (1.97, 2.26) C_{max} 1.48 (1.33, 1.65) (OATP1B1/3 inhibition)	
mycophenolate mofetil (1 g single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔mycophenolic acid AUC 1.08 (0.97, 1.20) C_{max} 0.96 (0.82, 1.12) ↔ letermovir AUC 1.18 (1.04, 1.32) C_{max} 1.11 (0.92, 1.34)	No dose adjustment required.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
sirolimus[‡] (2 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ sirolimus AUC 3.40 (3.01, 3.85) C_{max} 2.76 (2.48, 3.06) (CYP3A inhibition) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Frequent monitoring of sirolimus whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of sirolimus adjusted accordingly[#]. Frequent monitoring of sirolimus concentrations is recommended at initiation or discontinuation of cyclosporine co-administration with PREVYMIS. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, also refer to the sirolimus prescribing information for specific dosing recommendations for use of sirolimus with cyclosporine. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in concentrations of sirolimus may be greater than with PREVYMIS alone.
tacrolimus (5 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ tacrolimus AUC 2.42 (2.04, 2.88) C_{max} 1.57 (1.32, 1.86) (CYP3A inhibition)	Frequent monitoring of tacrolimus whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of tacrolimus adjusted accordingly[#].
tacrolimus (5 mg single dose)/ letermovir (80 mg twice daily)	↔ letermovir AUC 1.02 (0.97, 1.07) C_{max} 0.92 (0.84, 1)	
Oral contraceptives		
ethinylestradiol (EE) (0.03 mg)/ levonorgestrel (LNG)[‡] (0.15 mg) single dose/ letermovir (480 mg daily)	↔ EE AUC 1.42 (1.32, 1.52) C_{max} 0.89 (0.83, 0.96) ↔ LNG AUC 1.36 (1.30, 1.43) C_{max} 0.95 (0.86, 1.04)	No dose adjustment required.
Other systemically acting oral contraceptive steroids	Risk of ↓ contraceptive steroids	Letermovir may reduce plasma concentrations of other oral contraceptive steroids thereby affecting their efficacy. For adequate contraceptive effect to be ensured with an oral contraceptive, products containing EE and LNG should be chosen.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antidiabetic medicinal products		
repaglinide	Interaction not studied. Expected: ↑ or ↓ repaglinide (CYP2C8 induction, CYP2C8 and OATP1B inhibition)	Letermovir may increase or decrease the plasma concentrations of repaglinide. (The net effect is not known). Concomitant use is not recommended. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the plasma concentrations of repaglinide is expected to increase due to the additional OATP1B inhibition by cyclosporine. Concomitant use is not recommended[#].
glyburide	Interaction not studied. Expected: ↑ glyburide (OATP1B1/3 inhibition CYP3A inhibition, CYP2C9 induction)	Letermovir may increase the plasma concentrations of glyburide. Frequent monitoring of glucose concentrations is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, refer also to the glyburide prescribing information for specific dosing recommendations.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antiepileptic medicinal products (see also general text)		
carbamazepine, phenobarbital	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Carbamazepine or phenobarbital may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and carbamazepine or phenobarbital is not recommended.
phenytoin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction) ↓ phenytoin (CYP2C9/19 induction)	Phenytoin may decrease plasma concentrations of letermovir. Letermovir may decrease the plasma concentrations of phenytoin. Co-administration of PREVYMIS and phenytoin is not recommended.
Oral anticoagulants		
warfarin	Interaction not studied. Expected: ↓ warfarin (CYP2C9 induction)	Letermovir may decrease the plasma concentrations of warfarin. Frequent monitoring of International Normalised Ratio (INR) should be performed when warfarin is co-administered with PREVYMIS treatment[#]. Monitoring is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir or immunosuppressant.
dabigatran	Interaction not studied. Expected: ↓ dabigatran (intestinal P-gp induction)	Letermovir may decrease the plasma concentrations of dabigatran and may decrease efficacy of dabigatran. Concomitant use of dabigatran should be avoided due to the risk of reduced dabigatran efficacy. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, dabigatran is contraindicated.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Sedatives		
midazolam (1 mg single dose intravenous)/ letermovir (240 mg once daily PO) midazolam (2 mg single dose PO) / letermovir (240 mg once daily PO)	↑ midazolam intravenous: AUC 1.47 (1.37, 1.58) C_{max} 1.05 (0.94, 1.17) PO: AUC 2.25 (2.04, 2.48) C_{max} 1.72 (1.55, 1.92) (CYP3A inhibition)	Close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised during co-administration of PREVYMIS with midazolam. Dose adjustment of midazolam should be considered[#]. The increase in midazolam plasma concentration may be greater when oral midazolam is administered with letermovir at the clinical dose than with the dose studied.
Opioid agonists		
Examples: alfentanil, fentanyl	Interaction not studied. Expected: ↑ CYP3A metabolised opioids (CYP3A inhibition)	Frequent monitoring for adverse reactions related to these medicinal products is recommended during co-administration. Dose adjustment of CYP3A metabolised opioids may be needed[#] (see section 4.4). Monitoring is also recommended if changing route of administration. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in plasma concentrations of CYP3A metabolised opioids may be greater. Close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised during co-administration of PREVYMIS in combination with cyclosporine and alfentanil or fentanyl. Refer to the respective prescribing information (see section 4.4).
Anti-arrhythmic medicinal products		
amiodarone	Interaction not studied. Expected: ↑ amiodarone (primarily CYP3A inhibition and CYP2C8 inhibition or induction)	Letermovir may increase the plasma concentrations of amiodarone. Frequent monitoring for adverse reactions related to amiodarone is recommended during co-administration. Monitoring of amiodarone concentrations should be performed regularly when amiodarone is co-administered with PREVYMIS[#].
quinidine	Interaction not studied. Expected: ↑ quinidine (CYP3A inhibition)	Letermovir may increase the plasma concentrations of quinidine. Close clinical monitoring should be exercised during administration of PREVYMIS with quinidine. Refer to the respective prescribing information[#].

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Cardiovascular medicinal products		
digoxin[‡] (0.5 mg single dose)/ letermovir (240 mg twice daily)	↔ digoxin AUC 0.88 (0.80, 0.96) C_{max} 0.75 (0.63, 0.89) (P-gp induction)	No dose adjustment required.
Proton pump inhibitors		
omeprazole	Interaction not studied. Expected: ↓omeprazole (induction of CYP2C19) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Letermovir may decrease the plasma concentrations of CYP2C19 substrates. Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
pantoprazole	Interaction not studied. Expected: ↓ pantoprazole (likely due to induction of CYP2C19) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Letermovir may decrease the plasma concentrations of CYP2C19 substrates. Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
Wakefulness-promoting agents		
modafinil	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Modafinil may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and modafinil is not recommended.

*This table is not all inclusive.
[†] ↓ =decrease, ↑ =increase
↔ =no clinically relevant change
[‡] One-way interaction study assessing the effect of letermovir on the concomitant medicinal product.
[§] These data are the effect of rifampicin on letermovir 24 hours after final rifampicin dose.
[#]Refer to the respective prescribing information.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of letermovir in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
PREVYMIS is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether letermovir is excreted in human milk.
Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of letermovir in milk (see section 5.3).
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from PREVYMIS therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There were no effects on female fertility in rats. Irreversible testicular toxicity and impairment of fertility was observed in male rats, but not in male mice or male monkeys.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

PREVYMIS may have minor influence on the ability to drive or use machines. Fatigue and vertigo have been reported in some patients during treatment with PREVYMIS, which may influence a patient's ability to drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of PREVYMIS was based on three Phase 3 clinical trials.

HSCT
In P001, 565 HSCT recipients received PREVYMIS or placebo through Week 14 post-transplant and were followed for safety through Week 24 post-transplant (see section 5.1). The most commonly reported adverse reactions occurring in at least 1% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency greater than placebo were: nausea (7.2%), diarrhoea (2.4%), and vomiting (1.9%). The most frequently reported adverse reactions that led to discontinuation of PREVYMIS were: nausea (1.6%), vomiting (0.8%), and abdominal pain (0.5%).

In P040, 218 HSCT recipients received PREVYMIS or placebo from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT and were followed for safety through Week 48 post-HSCT (see section 5.1). The adverse reactions reported were consistent with the safety profile of PREVYMIS as characterised in study P001.

Kidney transplant
In P002, 292 kidney transplant recipients received PREVYMIS through Week 28 (~200 days) post-transplant (see section 5.1).

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions were identified in patients taking PREVYMIS in clinical trials. The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000).

Table 2: Adverse reactions identified with PREVYMIS

Frequency	Adverse reactions
Immune system disorders	
Uncommon	hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon	decreased appetite
Nervous system disorders	
Uncommon	dysgeusia, headache
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	vertigo
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea, diarrhoea, vomiting
Uncommon	abdominal pain
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	muscle spasms
Renal and urinary disorders	
Uncommon	blood creatinine increased
General disorders and administration site conditions	
Uncommon	fatigue, oedema peripheral

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with human overdose with PREVYMIS. During Phase 1 clinical trials, 86 healthy subjects received doses ranging from 720 mg/day to 1440 mg/day of PREVYMIS for up to 14 days. The adverse reaction profile was similar to that of the clinical dose of 480 mg/day. There is no specific antidote for overdose with PREVYMIS. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

It is unknown whether dialysis will result in meaningful removal of PREVYMIS from systemic circulation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: J05AX18

Mechanism of action

Letermovir inhibits the CMV DNA terminase complex which is required for cleavage and packaging of viral progeny DNA. Letermovir affects the formation of proper unit length genomes and interferes with virion maturation.

Antiviral activity

The median EC_{50} value of letermovir against a collection of clinical CMV isolates in a cell-culture model of infection was 2.1 nM (range=0.7 nM to 6.1 nM, n=74).

Viral resistance

In cell culture
The CMV genes UL51, UL56, and UL89 encode subunits of CMV DNA terminase. CMV mutants with reduced susceptibility to letermovir have been confirmed in cell culture. EC_{50} values for recombinant CMV mutants expressing the substitutions map to pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), and pUL89 (N320H, D344E) were 1.6- to <10-fold higher than those for wild-type reference virus; these substitutions are not likely to be clinically relevant. EC_{50} values for recombinant CMV mutants expressing pUL51 substitution A95V or pUL56 substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S and R369T were 10- to 9,300-fold higher than those for the wild-type reference virus; some of these substitutions have been observed in patients who have experienced prophylaxis failure in clinical trials (see below).

In clinical trials
In a Phase 2b trial evaluating letermovir doses of 60, 120, or 240 mg/day or placebo for up to 84 days in 131 HSCT recipients, DNA sequence analysis of a select region of UL56 (amino acids 231 to 369) was performed on samples obtained from 12 letermovir-treated subjects who experienced prophylaxis failure and for whom samples were available for analysis. One subject (who received 60 mg/day) had a letermovir resistant genotypic variant (GV) (V236M).

In a Phase 3 trial (P001), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 40 letermovir-treated subjects in the FAS population who experienced prophylaxis failure and for whom samples were available for analysis. Two subjects had letermovir-resistant GVs detected, both with substitutions mapping to pUL56. One subject had the substitution V236M and the other subject had the substitution E237G. One additional subject, who had detectable CMV DNA at baseline (and was therefore not in the FAS population), had pUL56 substitutions, C325W and R369T, detected after discontinuing letermovir.

In a Phase 3 trial (P040), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 32 subjects (regardless of treatment group) who experienced prophylaxis failure or who discontinued early with CMV viremia. There were no letermovir resistance-associated substitutions detected above the validated assay limit of 5%.

In a Phase 3 trial (P002), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 52 letermovir-treated subjects who experienced CMV disease or who discontinued early with CMV viremia. There were no letermovir resistance-associated substitutions detected above the validated assay limit of 5%.

Cross-resistance

Cross-resistance is not likely with medicinal products with a different mechanism of action. Letermovir is fully active against viral populations with substitutions conferring resistance to CMV DNA polymerase inhibitors (ganciclovir, cidofovir, and foscarnet). A panel of recombinant CMV strains with substitutions conferring resistance to letermovir was fully susceptible to cidofovir, foscarnet and ganciclovir with the exception of a recombinant strain with the pUL56 E237G substitution which confers a 2.1-fold reduction in ganciclovir susceptibility relative to wild-type.

Cardiac electrophysiology

The effect of letermovir on doses up to 960 mg given intravenous on the QTc interval was evaluated in a randomised, single-dose, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg oral) 4-period crossover thorough QT trial in 38 healthy subjects. Letermovir does not prolong QTc to any clinically relevant extent following the 960 mg intravenous dose with plasma concentrations approximately 2-fold higher than the 480 mg intravenous dose.

Clinical efficacy and safety

Adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant

P001: Prophylaxis through Week 14 (~100 days) post-HSCT
To evaluate letermovir prophylaxis as a preventive strategy for CMV infection or disease, the efficacy of letermovir was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (P001) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic HSCT. Subjects were randomised (2:1) to receive either letermovir at a dose of 480 mg once daily adjusted to 240 mg when co-administered with cyclosporine, or placebo. Randomisation was stratified by investigational site and risk (high vs. low) for CMV reactivation at the time of study entry. Letermovir was initiated after HSCT (Day 0-28 post-HSCT) and continued through Week 14 post-HSCT. Letermovir was administered either orally or intravenous; the dose of letermovir was the same regardless of the route of administration. Subjects were monitored through Week 24 post-HSCT for the primary efficacy endpoint with continued follow-up through Week 48 post-HSCT.

Subjects received CMV DNA monitoring weekly until post-HSCT week 14 and then every two weeks until post-HSCT week 24, with initiation of standard-of-care CMV pre-emptive therapy if CMV DNAemia was considered clinically significant. Subjects had continued follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 565 treated subjects, 373 subjects received letermovir (including 99 subjects who received at least one intravenous dose) and 192 received placebo (including 48 subjects who received at least one intravenous dose). The median time to starting letermovir was 9 days after transplantation. Thirty-seven percent (37%) of subjects were engrafted at baseline. The median age was 54 years (range: 18 to 78 years); 56 (15.0%) subjects were 65 years of age or older: 58% were male; 82% were White; 10% were Asian; 2% were Black or African; and 7% were Hispanic or Latino. At baseline, 50% of subjects received a myeloablative regimen, 52% were receiving cyclosporine, and 42% were receiving tacrolimus. The most common primary reasons for transplant were acute myeloid leukaemia (38%), myeloblastic syndrome (15%), and lymphoma (13%). Twelve percent (12%) of subjects were positive for CMV DNA at baseline.

At baseline, 31% of subjects were at high risk for reactivation as defined by one or more of the following criteria: Human Leucocyte Antigen (HLA)-related (sibling) donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or –DR, haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; Grade 2 or greater Graft-Versus-Host Disease (GVHD), requiring systemic corticosteroids.

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of clinically significant CMV infection in P001 was defined by the incidence of CMV DNAemia warranting anti-CMV pre-emptive therapy (PET) or the occurrence of CMV end-organ disease. The Non-Completer=Failure (NC=F) approach was used, where subjects who discontinued from the study prior to Week 24 post-HSCT or had a missing outcome at Week 24 post-HSCT were counted as failures.

Letermovir demonstrated superior efficacy over placebo in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 3. The estimated treatment difference of -23.5% was statistically significant (one-sided p-value <0.0001).

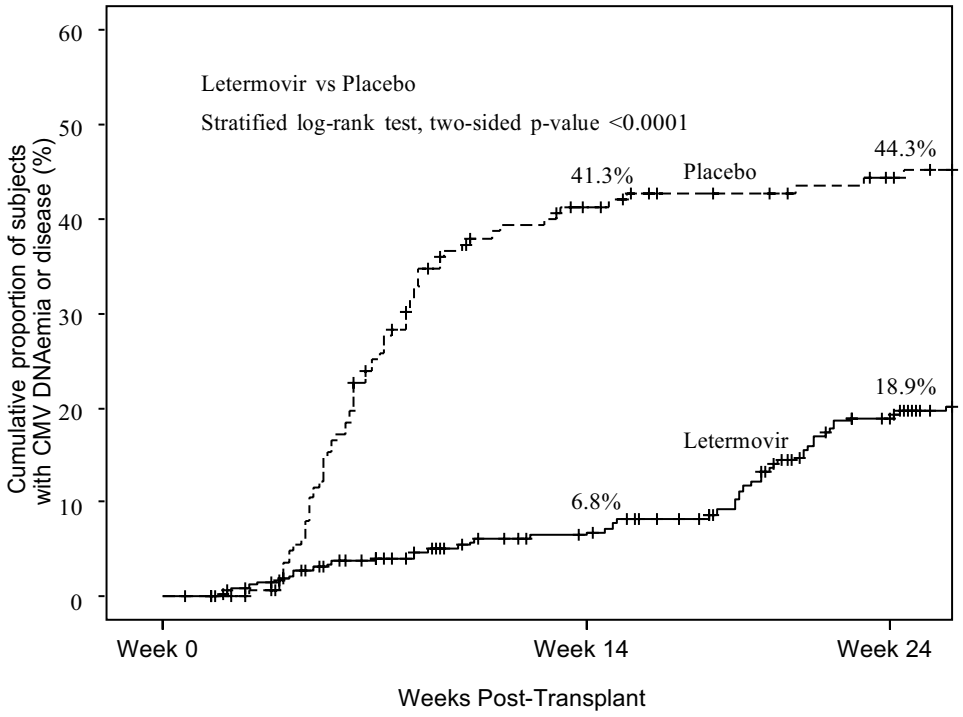
Table 3: P001: Efficacy results in HSCT recipients (NC=F Approach, FAS Population)

Parameter	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primary efficacy endpoint (Proportion of subjects who failed prophylaxis by Week 24)	122 (37.5)	103 (60.6)
Reasons for Failures†		
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)
CMV DNAemia warranting anti-CMV PET	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV end-organ disease	5 (1.5)	3 (1.8)
Discontinued from study	56 (17.2)	27 (15.9)
Missing outcome	9 (2.8)	5 (2.9)
Stratum-adjusted treatment difference (Letermovir-Placebo)§		
Difference (95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
p-value	<0.0001	

† The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.
§ 95% CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (high or low risk). A 1-sided p-value ≤0.0249 was used for declaring statistical significance.
FAS=Full analysis set; FAS includes randomised subjects who received at least one dose of study medicine, and excludes subjects with detectable CMV DNA at baseline. Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all subjects with clinically significant CMV infection or who prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through Week 24 post-transplant visit window.
N=number of subjects in each treatment group.
n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.
Note: The proportion of subjects with detectable CMV viral DNA on Day 1 that developed clinically significant CMV infection in the letermovir group was 64.6% (31/48) compared to 90.9% (20/22) in the placebo group through Week 24 post-HSCT. The estimated difference (95% CI for the difference) was -26.1% (-45.9%, -6.3%), with a nominal one-sided p-value <0.0048.

Factors associated with CMV DNAemia after Week 14 post-HSCT among letermovir-treated subjects included high risk for CMV reactivation at baseline, GVHD, use of corticosteroids, and CMV negative donor serostatus.

Figure 1: P001: Kaplan-Meier plot of time to initiation of anti-CMV PET or onset of CMV end-organ disease through Week 24 post-transplant in HSCT recipients (FAS population)

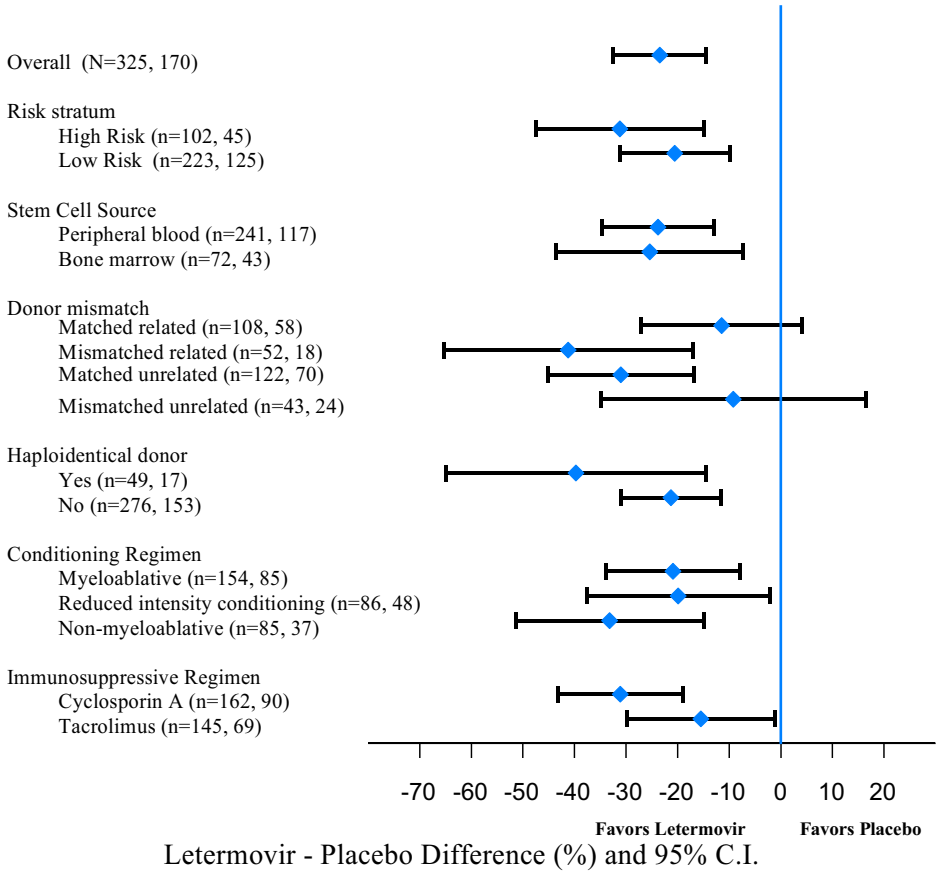


Number of Subjects at Risk			
Letermovir	325	270	212
Placebo	170	85	70

There were no differences in the incidence of or time to engraftment between the PREVYMIS and placebo groups.

Efficacy consistently favoured letermovir across subgroups including low and high risk for CMV reactivation, conditioning regimens, and concomitant immunosuppressive regimens (see Figure 2).

Figure 2: P001: Forest plot of the proportion of subjects initiating anti-CMV PET or with CMV end-organ disease through Week 24 post-HSCT by selected subgroups (NC=F approach, FAS population)



NC=F, Non-Completer=Failure. With NC=F approach, subjects who discontinued from the study prior to Week 24 post-transplant or had a missing outcome at Week 24 post-transplant were counted as failures.

P040: Prophylaxis from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT
The efficacy of extending letermovir prophylaxis from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT in patients at risk for late CMV infection and disease was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (P040) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic HSCT. Eligible subjects who completed letermovir prophylaxis through ~100 days post-HSCT were randomised (2:1) to receive letermovir or placebo from Week 14 through Week 28 post-HSCT. Subjects were monitored through Week 28 post-HSCT for the primary efficacy endpoint with continued off-treatment follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 218 treated subjects, 144 subjects received letermovir and 74 received placebo. The median age was 55 years (range: 20 to 74 years); 62% were male; 79% were white; 11% were Asian; 2% were Black; and 10% were Hispanic or Latino. The most common reasons for transplant were acute myeloid leukaemia (42%), acute lymphocytic leukaemia (15%), and myelodysplastic syndrome (11%).

At study entry, all subjects had risk factors for late CMV infection and disease, with 64% having two or more risk factors. The risk factors included: HLA-related (sibling) donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or -DR; haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; receipt of anti-thymocyte globulin; receipt of alemtuzumab; use of systemic prednisone (or equivalent) at a dose of ≥1 mg/kg of body weight per day.

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of P040 was the incidence of clinically significant CMV infection through Week 28 post-HSCT. Clinically significant CMV infection was defined as the occurrence of either CMV end-organ disease, or initiation of anti-CMV PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject. The Observed Failure (OF) approach was used, where subjects who developed clinically significant CMV infection or discontinued prematurely from the study with viremia were counted as failures.

Letermovir demonstrated superior efficacy over placebo in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 4. The estimated treatment difference of -16.1% was statistically significant (one-sided p-value=0.0005). Efficacy consistently favored letermovir across subgroups based on subject characteristics (age, gender, race) and risk factors for late CMV infection and disease.

Table 4: P040: Efficacy results in HSCT recipients at risk for late CMV infection and disease (OF approach, FAS population)

Parameter	Letermovir (~200 days letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 days letermovir) (N=74) n (%)
Failures*	**4 (2.8)**	**14 (18.9)**
Clinically significant CMV infection through Week 28†	2 (1.4)	13 (17.6)
Initiation of PET based on documented CMV viremia	1 (0.7)	11 (14.9)
CMV end-organ disease	1 (0.7)	2 (2.7)
Discontinued from study with CMV viremia before Week 28	2 (1.4)	1 (1.4)
Stratum-adjusted treatment difference (letermovir (~200 days letermovir)-Placebo (~100 days letermovir))‡		
Difference (95% CI)	-16.1 (-25.8, -6.5)	
p-value	0.0005	

* The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

† Clinically significant CMV infection was defined as CMV end-organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject.

‡ 95% CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (haploidentical donor yes or no). A one-sided p-value ≤0.0249 was used for declaring statistical significance.

Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach. With the OF approach, failure was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or discontinued prematurely from the study with CMV viremia from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT.

N=Number of subjects in each treatment group.

n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.

P002: *Adult CMV-seronegative recipients of a kidney transplant from a CMV-seropositive donor [D+/R-]*
To evaluate letermovir prophylaxis as a preventive strategy for CMV disease in kidney transplant recipients, the efficacy of letermovir was assessed in a multicentre, double-blind, active comparator-controlled non-inferiority Phase 3 trial (P002) in adult kidney transplant recipients at high risk [D+/R-]. Subjects were randomised (1:1) to receive either letermovir or valganciclovir. Letermovir was given concomitantly with acyclovir. Valganciclovir was given concomitantly with a placebo to acyclovir. Randomisation was stratified by the use or non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction. Letermovir or valganciclovir were initiated between Day 0 and Day 7 post-kidney transplant and continued through Week 28 (~200 days) post-transplant. Subjects were monitored through Week 52 post-transplant.

Among the 589 treated subjects, 292 subjects received letermovir and 297 received valganciclovir. The median age was 51 years (range: 18 to 82 years); 72% were male; 84% were White; 2% were Asian; 9% were Black; 17% were Hispanic or Latino; and 60% received a kidney from a deceased donor. The most common primary reasons for transplant were congenital cystic kidney disease (17%), hypertension (16%), and diabetes/diabetic nephropathy (14%).

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of P002 was the incidence of CMV disease (CMV end-organ disease or CMV syndrome, confirmed by an independent adjudication committee) through Week 52 post-transplant. The OF approach was used, where subjects who discontinued prematurely from the study for any reason or were missing data at the timepoint were not considered failures.

Letermovir demonstrated non-inferiority to valganciclovir in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 5.

Table 5: P002 Efficacy results in kidney transplant recipients (OF approach, FAS population)

Parameter	**Letermovir (N=289) n (%)**	**Valganciclovir (N=297) n (%)**
CMV disease* through Week 52	**30 (10.4)**	**35 (11.8)**
Stratum-adjusted treatment difference (Letermovir-Valganciclovir)[†] Difference (95% CI)	-1.4 (-6.5, 3.8)[‡]	

* CMV disease cases confirmed by an independent adjudication committee.

[†] The 95% CIs for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (use/nonuse of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction).

[‡] Based on a non-inferiority margin of 10%, letermovir is non-inferior to valganciclovir.

Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach. With OF approach, participants who discontinue prematurely from the study for any reason are not considered failures.

Note: Subjects randomised to the letermovir group were given acyclovir for herpes simplex virus (HSV) and varicella zoster virus (VZV) prophylaxis. Subjects randomised to the valganciclovir group were given a placebo to acyclovir.

N=number of subjects in each treatment group.

n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.

Efficacy was comparable across all subgroups, including sex, age, race, region, and the use/non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with PREVYMIS in one or more subsets of the paediatric population for prophylaxis of cytomegalovirus infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects, the pharmacokinetics of letermovir have been characterised following oral and intravenous administration. Letermovir exposure increased in a greater than dose-proportional manner with both oral or intravenous administration. The mechanism is likely saturation/autoinhibition of OATP1B1/3. The pharmacokinetics of letermovir have also been characterised following oral and intravenous administration in HSCT recipients (Table 6) and following oral administration in kidney transplant recipients (Table 7).

Healthy subjects
The geometric mean steady-state AUC and C_{max} values were 71,500 ng•hr/mL and 13,000 ng/mL, respectively, with 480 mg once daily oral letermovir.

Letermovir reached steady-state in 9 to 10 days with an accumulation ratio of 1.2 for AUC and 1 for C_{max}.

HSCT recipients
Letermovir AUC was estimated using population pharmacokinetic analyses using P001 Phase 3 data (see Table 6). Differences in exposure across treatment regimens are not clinically relevant; efficacy was consistent across the range of exposures observed in P001.

Table 6: Letermovir AUC (ng•hr/mL) values in HSCT Recipients

Treatment Regimen	Median (90% Prediction Interval)*
480 mg Oral, no cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg intravenous, no cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg Oral, with cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg intravenous, with cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)
* Population post-hoc predictions from the population PK analysis using Phase 3 data	

Kidney transplant recipients
Letermovir AUC was estimated using population pharmacokinetic analysis using P002 Phase 3 data (see Table 7). Efficacy was consistent across the range of exposures observed in P002.

Table 7: Letermovir AUC (ng•hr/mL) values in kidney transplant recipients

Treatment Regimen	Median (90% Prediction Interval)*
480 mg Oral, no cyclosporine	62,200 (28,900, 145,000)
240 mg Oral, with cyclosporine	57,700 (26,900, 135,000)
* Medians and 90% prediction intervals are based on simulations using the Phase 3 population PK model with inter-individual variability. Note: PK of letermovir was not studied following IV administration in kidney transplant recipients; however, the projected AUC following IV administration is similar to the model predicted AUC following IV administration in HSCT recipients (Table 6).	

Absorption

Letermovir was absorbed rapidly with a median time to maximum plasma concentration (T_{max}) of 1.5 to 3.0 hours and declined in a biphasic manner. In HSCT recipients, bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 35% with 480 mg once daily oral letermovir administered without cyclosporine. The inter-individual variability for bioavailability was estimated to be approximately 37%. In kidney transplant recipients, bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 60% with 480 mg once daily oral letermovir administered without cyclosporine.

Effect of cyclosporine
In HSCT recipients, co-administration of cyclosporine increased plasma concentrations of letermovir due to inhibition of OATP1B. Bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 85% with 240 mg once daily oral letermovir co-administered with cyclosporine in patients.
If letermovir is co-administered with cyclosporine, the recommended dose of letermovir is 240 mg once daily (see section 4.2).

Effect of food
In healthy subjects, oral administration of 480 mg single dose of letermovir with a standard high fat and high calorie meal did not have any effect on the overall exposure (AUC) and resulted in approximately 30% increase in peak levels (C_{max}) of letermovir. Letermovir may be administered orally with or without food as has been done in the clinical trials (see section 4.2).

Distribution

Based on population pharmacokinetic analyses, the mean steady-state volume of distribution is estimated to be 45.5 L following intravenous administration in HSCT recipients.

Letermovir is extensively bound (98.2%) to human plasma proteins, independent of the concentration range (3 to 100 mg/L) evaluated, *in vitro*. Some saturation was observed at lower concentrations. Blood to plasma partitioning of letermovir is 0.56 and independent of the concentration range (0.1 to 10 mg/L) evaluated *in vitro*.

In preclinical distribution studies, letermovir is distributed to organs and tissues with the highest concentrations observed in the gastrointestinal tract, bile duct and liver and low concentrations in the brain.

Biotransformation

The majority of letermovir-related components in plasma is unchanged parent (96.6%). No major metabolites are detected in plasma. Letermovir is partly eliminated by glucuronidation mediated by UGT1A1/1A3.

Elimination

The mean apparent terminal half-life for letermovir is approximately 12 hours with 480 mg intravenous letermovir in healthy subjects. The major elimination pathways of letermovir is biliary excretion as well as direct glucuronidation. The process involves the hepatic uptake transporters OATP1B1 and 3 followed by UGT1A1/3 catalysed glucuronidation.

Based on population pharmacokinetic analyses, letermovir steady-state apparent CL is estimated to be 4.84 L/hr following intravenous administration of 480 mg in HSCT recipients. The inter-individual variability for CL is estimated to be 24.6%.

Excretion

After oral administration of radio-labeled letermovir, 93.3% of radioactivity was recovered in faeces. The majority of letermovir was biliary excreted as unchanged parent with a minor amount (6% of dose) as an acyl-glucuronide metabolite in faeces. The acyl-glucuronide is unstable in faeces. Urinary excretion of letermovir was negligible (<2% of dose).

Pharmacokinetics in special populations

Hepatic impairment
Letermovir unbound AUC was approximately 81%- and 4-fold higher in subjects with moderate (Child-Pugh Class B [CP-B], score of 7-9) and severe (Child-Pugh Class C [CP-C], score of 10-15) hepatic impairment, respectively, compared to healthy subjects. The changes in letermovir exposure in subjects with moderate hepatic impairment are not clinically relevant.

Marked increases in letermovir unbound exposure are anticipated in patients with moderate hepatic impairment combined with moderate or severe renal impairment (see section 4.2).

Renal impairment
Clinical study in a renally impaired population
Letermovir unbound AUC was approximately 115- and 81% higher in subjects with moderate (eGFR of 31 to 56.8 mL/min/1.73m^2) and severe (eGFR of 11.9 to 28.1 mL/min/1.73m^2) renal impairment, respectively, compared to healthy subjects. The changes in letermovir exposure due to moderate or severe renal impairment are not considered to be clinically relevant. Subjects with ESRD have not been studied.

Post-kidney transplant (P002)
Based on population pharmacokinetic analysis, letermovir AUC was approximately 12%, 27% and 35% higher in subjects with mild (CrCl greater than or equal to 60 to less than 90 mL/min), moderate (CrCl greater than or equal to 30 to less than 60 mL/min) and severe (CrCl greater than or equal to 15 to less than 30 mL/min) renal impairment, respectively, compared to subjects with CrCl greater than or equal to 90 mL/min. These changes are not considered to be clinically relevant.

Weight
Based on population pharmacokinetic analyses in healthy subjects, letermovir AUC is estimated to be 18.7% lower in subjects weighing 80-100 kg compared to subjects weighing 67 kg. Based on population pharmacokinetic analysis in kidney transplant recipients (P002), letermovir AUC is estimated to be 26% lower in subjects weighing greater than 80 kg compared to subjects weighing less than or equal to 80 kg. These differences are not clinically relevant.

Race
Based on population pharmacokinetic analyses in healthy subjects, letermovir AUC is estimated to be 33.2% higher in Asians compared to Whites. This change is not clinically relevant.

Gender
Based on population pharmacokinetic analyses, there is no difference in letermovir pharmacokinetics in females compared to males.

Elderly
Based on population pharmacokinetic analyses, there is no effect of age on letermovir pharmacokinetics. No dose adjustment is required based on age.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity

Irreversible testicular toxicity was noted only in rats at systemic exposures (AUC) ≥3-fold the exposures in humans at the recommended human dose (RHD). This toxicity was characterised by seminiferous tubular degeneration, and oligospermia and cell debris in the epididymides, with decreased testicular and epididymides weights. There was no testicular toxicity in rats at exposures (AUC) similar to the exposures in humans at the RHD. Testicular toxicity was not observed in mice and monkeys at the highest doses tested at exposures up to 4-fold and 2-fold, respectively, the exposures in humans at the RHD. The relevance to humans is unknown.

It is known that hydroxypropylbetadex can cause kidney vacuolation in rats when given intravenously at doses greater than 50 mg/kg/day. Vacuolation was noted in the kidneys of rats administered intravenous letermovir formulated with 1500 mg/kg/day of the cyclodextrin excipient hydroxypropylbetadex.

Carcinogenesis

A 6-month oral carcinogenicity study in RasH2 transgenic (Tg.RasH2) mice showed no evidence of human-relevant tumorigenesis up to the highest doses tested, 150 mg/kg/day and 300 mg/kg/day in males and females, respectively.

Mutagenesis

Letermovir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including microbial mutagenesis assays, chromosomal aberration in Chinese Hamster Ovary cells, and in an *in vivo* mouse micronucleus study.

Reproduction

Fertility
In the fertility and early embryonic development studies in the rat, there were no effects of letermovir on female fertility. In male rats, reduced sperm concentration, reduced sperm motility, and decreased fertility were observed at systemic exposures ≥ 3-fold the AUC in humans at the RHD (see General toxicity).

In monkeys administered letermovir, there was no evidence of testicular toxicity based on histopathologic evaluation, measurement of testicular size, blood hormone analysis (follicle stimulating hormone, inhibin B and testosterone) and sperm evaluation (sperm count, motility and morphology) at systemic exposures approximately 2-fold the AUC in humans at the RHD.

Development

In rats, maternal toxicity (including decrease in body weight gain) was noted at 250 mg/kg/day (approximately 11-fold the AUC at the RHD); in the offspring, decreased foetal weight with delayed ossification, slightly oedematous foetuses, and increased incidence of shortened umbilical cords and of variations and malformations in the vertebrae, ribs, and pelvis were observed. No maternal or

developmental effects were noted at the dose of 50 mg/kg/day (approximately 2.5-fold the AUC at the RHD).
In rabbits, maternal toxicity (including mortality and abortions) was noted at 225 mg/kg/day (approximately 2-fold the AUC at the RHD); in the offspring, an increased incidence of malformations and variations in the vertebrae and ribs were observed.
In the pre- and post-natal developmental study, letermovir was administered orally to pregnant rats. There was no developmental toxicity observed up to the highest exposure tested (2-fold the AUC at the RHD).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

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

Film-coating

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (only for 480 mg tablets) (E172)
Carnauba wax (E903)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Packs of 28x1 tablets in Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium perforated unit dose blisters

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 January 2018
Date of latest renewal: 24 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu .

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 240 mg concentrate for solution for infusion
PREVYMIS 480 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

PREVYMIS 240 mg concentrate for solution for infusion

Each vial contains 240 mg (12 mL per vial) of letermovir.
Each mL contains 20 mg of letermovir.

PREVYMIS 480 mg concentrate for solution for infusion

Each vial contains 480 mg (24 mL per vial) of letermovir.
Each mL contains 20 mg of letermovir.

Excipients with known effect

This medicinal product contains 23 mg (1 mmol) sodium per 240 mg vial.
This medicinal product contains 46 mg (2 mmol) sodium per 480 mg vial.

Each 240 mg dose (12 mL vial) of this medicinal product contains 1800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).
Each 480 mg dose (24 mL vial) of this medicinal product contains 3600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).

For additional information, see section 4.2.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)
Clear, colourless liquid
pH between 7 and 8

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

PREVYMIS is indicated for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT).

PREVYMIS is indicated for prophylaxis of CMV disease in CMV-seronegative adults who have received a kidney transplant from a CMV-seropositive donor [D+/R-].

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antiviral agents.

4.2 Posology and method of administration

PREVYMIS should be initiated by a physician experienced in the management of patients who have had an allogeneic haematopoietic stem cell transplant or kidney transplant.

Posology

PREVYMIS is also available for oral administration (240 mg and 480 mg film-coated tablets).

PREVYMIS tablets and concentrate for solution for infusion may be used interchangeably at the discretion of the physician, and no dose adjustment is necessary.

The recommended dose of PREVYMIS is 480 mg once daily.

HSCT
PREVYMIS should be started after HSCT. PREVYMIS may be started on the day of transplant and no later than 28 days post-HSCT. PREVYMIS may be started before or after engraftment. Prophylaxis with PREVYMIS should continue through 100 days post-HSCT.

Prolonged PREVYMIS prophylaxis beyond 100 days post-HSCT may be of benefit in some patients at high risk for late CMV reactivation (see section 5.1). The safety and efficacy of PREVYMIS use for more than 200 days has not been studied in clinical trials.

Kidney transplant
PREVYMIS should be started on the day of transplant and no later than 7 days post-kidney transplant and continued through 200 days post-transplant.

Dose adjustment
If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily (see sections 4.5 and 5.2).

- If cyclosporine is initiated after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily.
- If cyclosporine is discontinued after starting PREVYMIS, the next dose of PREVYMIS should be increased to 480 mg once daily.
- If cyclosporine dosing is temporarily interrupted due to high cyclosporine levels, no dose adjustment of PREVYMIS is needed.

Missed dose
If a dose is missed, it should be given to the patient as soon as possible. If it is time for the next dose, skip the missed dose and go back to the regular schedule. Do not double the next dose or give more than the prescribed dose.

Special populations

Elderly
No dose adjustment of PREVYMIS is required based on age (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment of PREVYMIS is required based on mild (Child-Pugh Class A) to moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PREVYMIS is not recommended for patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment (see section 5.2).

Combined hepatic and renal impairment
PREVYMIS is not recommended in patients with moderate hepatic impairment combined with moderate or severe renal impairment (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of PREVYMIS is recommended for patients with mild, moderate, or severe renal impairment. No dose recommendation can be made for patients with end stage renal disease (ESRD) with or without dialysis. Efficacy and safety has not been demonstrated for patients with ESRD.

PREVYMIS concentrate for solution for infusion contains hydroxypropylbetadex. The anticipated clinical exposure to hydroxypropylbetadex with intravenously administered letermovir is expected to be approximately 3600 mg/day for a letermovir dose of 480 mg. There were no cases of kidney injury caused by hydroxypropylbetadex in human studies of intravenously administered letermovir with treatment durations of up to 47 days. In patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance less than 50 mL/min) receiving PREVYMIS, accumulation of hydroxypropylbetadex, could occur (see section 5.3). Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients.

Paediatric population
The safety and efficacy of PREVYMIS in patients below 18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

For intravenous use only.

PREVYMIS concentrate for solution for infusion requires dilution (see section 6.6) prior to administration.

PREVYMIS diluted solution must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron polyethersulfone (PES) in-line filter. Do not administer the diluted solution through a filter other than a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter.

PREVYMIS should be administered as an intravenous infusion only. PREVYMIS should not be administered as an intravenous push or bolus.

After dilution, PREVYMIS should be administered by intravenous infusion via peripheral or central venous catheter using a total time of approximately 60 minutes. The entire contents of the intravenousbag should be administered.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Concomitant administration with pimozide (see sections 4.4 and 4.5).
Concomitant administration with ergot alkaloids (see sections 4.4 and 4.5).
Concomitant administration with St. John's wort *(Hypericum perforatum)* (see section 4.5).
When letermovir is combined with cyclosporine:
Concomitant use of dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin or pitavastatin is contraindicated (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Monitoring of CMV DNA in HSCT recipients

In a Phase 3 trial (P001), the safety and efficacy of letermovir has been established in HSCT patients with a negative CMV DNA test result prior to initiation of prophylaxis. CMV DNA was monitored on a weekly basis until post-transplant Week 14, and subsequently every two weeks until Week 24. In cases of clinically significant CMV DNAemia or disease, letermovir prophylaxis was stopped and standard-of-care pre-emptive therapy (PET) or treatment was initiated. In patients in whom letermovir prophylaxis was initiated and the baseline CMV DNA test was subsequently found to be positive, prophylaxis could be continued if PET criteria had not been met (see section 5.1).

Risk of adverse reactions or reduced therapeutic effect due to medicinal product interactions

The concomitant use of PREVYMIS and certain medicinal products may result in known or potentially significant medicinal product interactions, some of which may lead to:

- possible clinically significant adverse reactions from greater exposure of concomitant medicinal products or letermovir.
- significant decrease of concomitant medicinal product plasma concentrations which may lead to reduced therapeutic effect of the concomitant medicinal product.

See Table 1 for steps to prevent or manage these known or potentially significant medicinal product interactions, including dosing recommendations (see sections 4.3 and 4.5).

Drug interactions

PREVYMIS should be used with caution with medicinal products that are CYP3A substrates with narrow therapeutic ranges (e.g., alfentanil, fentanyl, and quinidine) as co-administration may result in increases in the plasma concentrations of CYP3A substrates. Close monitoring and/or dose adjustment of co-administered CYP3A substrates is recommended (see section 4.5).
Increased monitoring of cyclosporine, tacrolimus, sirolimus is generally recommended the first 2 weeks after initiating and ending letermovir (see section 4.5) as well as after changing route of administration of letermovir.

Letermovir is a moderate inducer of enzymes and transporters. Induction may give rise to reduced plasma concentrations of some metabolised and transported medicinal products (see section 4.5). Therapeutic drug monitoring (TDM) is therefore recommended for voriconazole.
Concomitant use of dabigatran should be avoided due to risk of reduced dabigatran efficacy.

Letermovir may increase the plasma concentrations of medicinal products transported by OATP1B1/3 such as many of the statins (see section 4.5 and Table 1).

Administration through a sterile 0.2 or 0.22 micron PES in-line filter

PREVYMIS concentrate for solution for infusion may contain a few product-related small translucent or white particles. Administration of PREVYMIS diluted solution always requires the use of a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter, regardless of whether these product-related particles are visible in the vial or diluted solution (see sections 4.2 and 6.6).

Excipients

Sodium

This medicinal product contains 23 mg (or 1 mmol) sodium per 240 mg vial, equivalent to 1.15% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

This medicinal product contains 46 mg (or 2 mmol) sodium per 480 mg vial, equivalent to 2.30% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Cyclodextrin

This medicinal product contains 1800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) per 12 mL vial (240 mg dose).

This medicinal product contains 3600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) per 24 mL vial (480 mg dose)

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

General information about differences in exposure between different letermovir treatment regimens

-The estimated letermovir plasma exposure is different depending on the dose regimen used (see table in section 5.2). Therefore, the clinical consequences of drug interactions for letermovir will be dependent on which letermovir regimen is used and whether or not letermovir is combined with cyclosporine.
-The combination of cyclosporine and letermovir may lead to more marked or additional effects on concomitant medicinal products as compared to letermovir alone (see Table 1).

Effect of other medicinal products on letermovir

The elimination pathways of letermovir *in vivo* are biliary excretion and glucuronidation. The relative importance of these pathways is unknown. Both elimination pathways involve active uptake into the hepatocyte through the hepatic uptake transporters OATP1B1/ 3. After uptake, glucuronidation of letermovir is mediated by UGT1A1 and 3. Letermovir also appears to be subject to P-gp and BCRP mediated efflux in the liver and intestine (see section 5.2).

Inducers of drug metabolising enzymes or transporters

Co-administration of PREVYMIS (with or without cyclosporine) with strong and moderate inducers of transporters (e.g., P-gp) and/or enzymes (e.g., UGTs) is not recommended, as it may lead to subtherapeutic letermovir exposure (see Table 1).
-Examples of strong inducers include rifampicin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifabutin and phenobarbital.
-Examples of moderate inducers include thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz and etravirine.

Rifampicin co-administration resulted in an initial increase in letermovir plasma concentrations (due to OATP1B1/3 and/or P-gp inhibition) that is not clinically relevant, followed by clinically relevant decreases in letermovir plasma concentrations (due to induction of P-gp/UGT) with continued rifampicin co-administration (see Table 1).

Additional effects of other products on letermovir relevant when combined with cyclosporine

Inhibitors of OATP1B1 or 3
Co-administration of PREVYMIS with medicinal products that are inhibitors of OATP1B1/3 transporters may result in increased letermovir plasma concentrations. If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine (a potent OATP1B1/3 inhibitor), the recommended dose of PREVYMIS is 240 mg once daily (see Table 1 and sections 4.2 and 5.2). Caution is advised if other OATP1B1/3 inhibitors are added to letermovir combined with cyclosporine.
-Examples of OATP1B1 inhibitors include gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, and several protease inhibitors (atazanavir, simeprevir).

Inhibitors of P-gp/BCRP
In vitro results indicate that letermovir is a substrate of P-gp/BCRP. Changes in letermovir plasma concentrations due to inhibition of P-gp/BCRP by itraconazole were not clinically relevant.

Effect of letermovir on other medicinal products

Medicinal products mainly eliminated through metabolism or influenced by active transport
Letermovir is a general inducer *in vivo* of enzymes and transporters. Unless a particular enzyme or transporter is also inhibited (see below) induction can be expected. Therefore, letermovir may potentially lead to decreased plasma exposure and possibly reduced efficacy of co-administered medicinal products that are mainly eliminated through metabolism or by active transport.

The size of the induction effect is dependent on letermovir route of administration and whether cyclosporine is concomitantly used.
The full induction effect can be expected after 10-14 days of letermovir treatment. The time needed to reach steady state of a specific affected medicinal product will also influence the time needed to reach full effect on the plasma concentrations.

In vitro, letermovir is an inhibitor of CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, and OAT3 at *in vivo* relevant concentrations. *In vivo* studies are available investigating the net effect on CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 additionally on CYP2C19. The net effect *in vivo* on the other listed enzymes and transporters is not known. Detailed information is presented below.
It is unknown whether letermovir may affect the exposure of piperacillin/tazobactam, amphotericine B and micafungin. The potential interaction between letermovir and these medicinal products have not been investigated. There is a theoretical risk of reduced exposure due to induction but the size of the effect and thus clinical relevance is presently unknown.

Medicinal products metabolised by CYP3A
Letermovir is a moderate inhibitor of CYP3A *in vivo*. Co-administration of PREVYMIS with oral midazolam (a CYP3A substrate) results in 2-3-fold increased midazolam plasma concentrations. Co-administration of PREVYMIS may result in clinically relevant increases in the plasma concentrations of co-administered CYP3A substrates (see sections 4.3, 4.4, and 5.2).
-Examples of such medicinal products include certain immunosuppressants (e.g., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA reductase inhibitors, and amiodarone (see Table 1). Pimozide and ergot alkaloids are contraindicated (see section 4.3).
The size of the CYP3A inhibitory effect is dependent on letermovir route of administration and whether cyclosporine is concomitantly used.
Due to time dependent inhibition and simultaneous induction the net enzyme inhibitory effect may not be reached until after 10-14 days. The time needed to reach steady state of a specific affected medicinal product will also influence the time needed to reach full effect on the plasma concentrations. When ending treatment, it takes 10-14 days for the inhibitory effect to disappear. If monitoring is applied, this is recommended the first 2 weeks after initiating and ending letermovir (see section 4.4) as well as after changing route of letermovir administration.

Medicinal products transported by OATP1B1/3
Letermovir is an inhibitor of OATP1B1/3 transporters. Administration of PREVYMIS may result in a clinically relevant increase in plasma concentrations of co-administered medicinal products that are OATP1B1/3 substrates.
-Examples of such medicinal products include HMG-CoA reductase inhibitors, fexofenadine, repaglinide and glyburide (see Table 1). Comparing letermovir regimen administered without cyclosporine, the effect is more marked after intravenous than oral letermovir.
The magnitude of the OATP1B1/3 inhibition on co-administered medicinal products is likely greater when PREVYMIS is co-administered with cyclosporine (a potent OATP1B1/3 inhibitor). This needs to be considered when the letermovir regimen is changed during treatment with an OATP1B1/3 substrate.

Medicinal products metabolised by CYP2C9 and/or CYP2C19
Co-administration of PREVYMIS with voriconazole (a CYP2C19 substrate) results in significantly decreased voriconazole plasma concentrations, indicating that letermovir is an inducer of CYP2C19. CYP2C9 is likely also induced. Letermovir has the potential to decrease the exposure of CYP2C9 and/or CYP2C19 substrates potentially resulting in subtherapeutic levels.
-Examples of such medicinal products include warfarin, voriconazole, diazepam, lansoprazole, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, tilidine, tolbutamide (see Table 1).
The effect is expected to be less pronounced for oral letermovir without cyclosporine, than intravenous letermovir with or without cyclosporine, or oral letermovir with cyclosporine. This needs to be considered when the letermovir regimen is changed during treatment with a CYP2C9 or CYP2C19 substrate. See also general information on induction above regarding time courses of the interaction.

Medicinal products metabolised by CYP2C8
Letermovir inhibits CYP2C8 *in vitro* but may also induce CYP2C8 based on its induction potential. The net effect *in vivo* is unknown.
-An example of a medicinal product which is mainly eliminated by CYP2C8 is repaglinide (see Table 1). Concomitant use of repaglinide and letermovir with or without cyclosporine is not recommended.

Medicinal products transported by P-gp in the intestine
Letermovir is an inducer of intestinal P-gp. Administration of PREVYMIS may result in a clinically relevant decrease in plasma concentrations of co-administered medicinal products that are significantly transported by P-gp in the intestine such as dabigatran and sofosbuvir.

Medicinal products metabolised by CYP2B6, UGT1A1 or transported by BCRP or OATP2B1
Letermovir is a general inducer *in viv*o but has also been observed to inhibit CYP2B6, UGT1A1, BCRP, and OATP2B1 *in vitro*. The net effect *in vivo* is unknown. Therefore, the plasma concentrations of medicinal products that are substrates of these enzymes or transporters may increase or decrease when co-administered with letermovir. Additional monitoring may be recommended; refer to the prescribing information for such medicinal products.
-Examples of medicinal products that are metabolised by CYP2B6 include bupropion.
-Examples of medicinal products metabolised by UGT1A1 are raltegravir and dolutegravir.
-Examples of medicinal products transported by BCRP include rosuvastatin and sulfasalazine.
-An example of a medicinal product transported by OATP2B1 is celiprolol.

Medicinal products transported by the renal transporter OAT3
In vitro data indicate that letermovir is an inhibitor of OAT3; therefore, letermovir may be an OAT3 inhibitor *in vivo*. Plasma concentrations of medicinal products transported by OAT3 may be increased.
-Examples of medicinal products transported by OAT3 includes ciprofloxacin, tenofovir, imipenem, and cilastin.

General information

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with PREVYMIS, doses should be readjusted after treatment with PREVYMIS is completed. A dose adjustment may also be needed when changing route of administration or immunosuppressant.

Table 1 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions. The medicinal product interactions described are based on studies conducted with PREVYMIS or are predicted medicinal product interactions that may occur with PREVYMIS (see sections 4.3, 4.4, 5.1, and 5.2).

Table 1: Interactions and dose recommendations with other medicinal products. Note that the table is not extensive but provides examples of clinically relevant interactions. See also the general text on DDIs above.

Unless otherwise specified, interaction studies have been performed with oral letermovir without cyclosporine. Please note that the interaction potential and clinical consequences may be different depending on whether letermovir is administered orally or intravenous**, and whether cyclosporine is concomitantly used. When changing the route of administration, or if changing immunosuppressant, the recommendation concerning co-administration should be revisited.**

Concomitant medicinal product	**Effect on concentration**[†] **Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)**	**Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS**
Antibiotics		
nafcillin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Nafcillin may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and nafcillin is not recommended.
Antifungals		
fluconazole (400 mg single dose)/letermovir (480 mg single dose)	↔ fluconazole AUC 1.03 (0.99, 1.08) C_{max} 0.95 (0.92, 0.99) ↔ letermovir AUC 1.11 (1.01, 1.23) C_{max} 1.06 (0.93, 1.21) Interaction at steady state not studied. Expected; ↔ fluconazole ↔ letermovir	No dose adjustment required.
itraconazole (200 mg once daily PO)/letermovir (480 mg once daily PO)	↔ itraconazole AUC 0.76 (0.71, 0.81) C_{max} 0.84 (0.76, 0.92) ↔ letermovir AUC 1.33 (1.17, 1.51) C_{max} 1.21 (1.05, 1.39)	No dose adjustment required.
posaconazole[‡] (300 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔ posaconazole AUC 0.98 (0.82, 1.17) C_{max} 1.11 (0.95, 1.29)	No dose adjustment required.
voriconazole[‡] (200 mg twice daily)/ letermovir (480 mg daily)	↓ voriconazole AUC 0.56 (0.51, 0.62) C_{max} 0.61 (0.53, 0.71) (CYP2C9/19 induction)	If concomitant administration is necessary, TDM for voriconazole is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir or immunosuppressant.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antimycobacterials		
rifabutin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Rifabutin may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and rifabutin is not recommended.
Rifampicin		Multiple dose rifampicin decreases plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and rifampicin is not recommended.
(600 mg single dose PO)/ letermovir (480 mg single dose PO)	↔ letermovir 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 and/or P-gp inhibition)	
(600 mg single dose intravenous)/ letermovir (480 mg single dose PO)	↔ letermovir 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 and/or P-gp inhibition)	
(600 mg once daily PO)/ letermovir (480 mg once daily PO)	↓ letermovir AUC 0.81 (0.67, 0.98) C_{max} 1.01 (0.79, 1.28) C_{24} 0.14 (0.11, 0.19) (Sum of OATP1B1/3 and/or P-gp inhibition and P-gp/UGT induction)	
(600 mg once daily PO (24 hours after rifampicin))[§]/ letermovir (480 mg once daily PO)	↓ letermovir 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/UGT induction)	
Antipsychotics		
thioridazine	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Thioridazine may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and thioridazine is not recommended.
Endothelin antagonists		
bosentan	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and bosentan is not recommended.
Antivirals		
acyclovir[‡] (400 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔ acyclovir AUC 1.02 (0.87, 1.2) C_{max} 0.82 (0.71, 0.93)	No dose adjustment required.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
valacyclovir	Interaction not studied. Expected: ↔ valacyclovir	No dose adjustment required.
Herbal products		
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	St. John's wort may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and St. John's wort is contraindicated.
HIV medicinal products		
efavirenz	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction) ↑ or ↓ efavirenz (CYP2B6 inhibition or induction)	Efavirenz may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and efavirenz is not recommended.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	These antivirals may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS with these antivirals is not recommended.
HMG-CoA reductase inhibitors		
atorvastatin[‡] (20 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ atorvastatin AUC 3.29 (2.84, 3.82) C_{max} 2.17 (1.76, 2.67) (CYP3A, OATP1B1/3 inhibition)	Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored. The dose of atorvastatin should not exceed 20 mg daily when co-administered with PREVYMIS[#]. Although not studied, when PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in atorvastatin plasma concentrations is expected to be greater than with PREVYMIS alone. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, atorvastatin is contraindicated.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaction not studied. Expected: ↑ HMG-CoA reductase inhibitors (CYP3A, OATP1B1/3 inhibition)	Letermovir may substantially increase plasma concentrations of these statins. Concomitant use is not recommended with PREVYMIS alone. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, use of these statins is contraindicated.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Interaction not studied. Expected: ↑ HMG-CoA reductase inhibitors (OATP1B1/3 and/or BCRP inhibition)	Letermovir may increase statin plasma concentrations. When PREVYMIS is co-administered with these statins, a statin dose reduction may be necessary[#]. Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, pravastatin is not recommended while for fluvastatin, a dose reduction may be necessary[#]. Statin-associated adverse events such as myopathy should be closely monitored.
Immunosuppressants		
cyclosporine (50 mg single dose)/ letermovir (240 mg daily)	↑ cyclosporine AUC 1.66 (1.51, 1.82) C_{max} 1.08 (0.97, 1.19) (CYP3A inhibition)	If PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the dose of PREVYMIS should be decreased to 240 mg once daily (see sections 4.2 and 5.1). Frequent monitoring of cyclosporine whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of cyclosporine adjusted accordingly[#].
cyclosporine (200 mg single dose)/ letermovir (240 mg daily)	↑ letermovir AUC 2.11 (1.97, 2.26) C_{max} 1.48 (1.33, 1.65) (OATP1B1/3 inhibition)	
mycophenolate mofetil (1 g single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↔mycophenolic acid AUC 1.08 (0.97, 1.20) C_{max} 0.96 (0.82, 1.12) ↔ letermovir AUC 1.18 (1.04, 1.32) C_{max} 1.11 (0.92, 1.34)	No dose adjustment required.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
sirolimus[‡] (2 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ sirolimus AUC 3.40 (3.01, 3.85) C_{max} 2.76 (2.48, 3.06) (CYP3A inhibition) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Frequent monitoring of sirolimus whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of sirolimus adjusted accordingly[#]. Frequent monitoring of sirolimus concentrations is recommended at initiation or discontinuation of cyclosporine co-administration with PREVYMIS. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, also refer to the sirolimus prescribing information for specific dosing recommendations for use of sirolimus with cyclosporine. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in concentrations of sirolimus may be greater than with PREVYMIS alone.
tacrolimus (5 mg single dose)/ letermovir (480 mg daily)	↑ tacrolimus AUC 2.42 (2.04, 2.88) C_{max} 1.57 (1.32, 1.86) (CYP3A inhibition)	Frequent monitoring of tacrolimus whole blood concentrations should be performed during treatment, when changing PREVYMIS administration route, and at discontinuation of PREVYMIS and the dose of tacrolimus adjusted accordingly[#].
tacrolimus (5 mg single dose)/ letermovir (80 mg twice daily)	↔ letermovir AUC 1.02 (0.97, 1.07) C_{max} 0.92 (0.84, 1.00)	
Oral contraceptives		
ethinylestradiol (EE) (0.03 mg)/ levonorgestrel (LNG)[‡] (0.15 mg) single dose/ letermovir (480 mg daily)	↔ EE AUC 1.42 (1.32, 1.52) C_{max} 0.89 (0.83, 0.96) ↔ LNG AUC 1.36 (1.30, 1.43) C_{max} 0.95 (0.86, 1.04)	No dose adjustment required.
Other systemically acting oral contraceptive steroids	Risk of ↓ contraceptive steroids	Letermovir may reduce plasma concentrations of other oral contraceptive steroids thereby affecting their efficacy. For adequate contraceptive effect to be ensured with an oral contraceptive, products containing EE and LNG should be chosen.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antidiabetic medicinal products		
repaglinide	Interaction not studied. Expected: ↑ or ↓ repaglinide (CYP2C8 induction, CYP2C8 and OATP1B inhibition)	Letermovir may increase or decrease the plasma concentrations of repaglinide. (The net effect is not known). Concomitant use is not recommended. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the plasma concentrations of repaglinide is expected to increase due to the additional OATP1B inhibition by cyclosporine. Concomitant use is not recommended[#].
glyburide	Interaction not studied. Expected: ↑ glyburide (OATP1B1/3 inhibition CYP3A inhibition, CYP2C9 induction)	Letermovir may increase the plasma concentrations of glyburide. Frequent monitoring of glucose concentrations is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, refer also to the glyburide prescribing information for specific dosing recommendations.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Antiepileptic medicinal products (see also general text)		
carbamazepine, phenobarbital	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Carbamazepine or phenobarbital may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and carbamazepine or phenobarbital is not recommended.
phenytoin	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction) ↓ phenytoin (CYP2C9/19 induction)	Phenytoin may decrease plasma concentrations of letermovir. Letermovir may decrease the plasma concentrations of phenytoin. Co-administration of PREVYMIS and phenytoin is not recommended.
Oral anticoagulants		
warfarin	Interaction not studied. Expected: ↓ warfarin (CYP2C9 induction)	Letermovir may decrease the plasma concentrations of warfarin. Frequent monitoring of International Normalised Ratio (INR) should be performed when warfarin is co-administered with PREVYMIS treatment[#]. Monitoring is recommended the first 2 weeks after initiating or ending letermovir, as well as after changing route of administration of letermovir or immunosuppressant.
dabigatran	Interaction not studied. Expected: ↓ dabigatran (intestinal P-gp induction)	Letermovir may decrease the plasma concentrations of dabigatran and may decrease efficacy of dabigatran. Concomitant use of dabigatran should be avoided due to the risk of reduced dabigatran efficacy. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, dabigatran is contraindicated.

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Sedatives		
midazolam (1 mg single dose intravenous)/ letermovir (240 mg once daily PO) midazolam (2 mg single dose PO) / letermovir (240 mg once daily PO)	↑ midazolam Intravenous: AUC 1.47 (1.37, 1.58) C_{max} 1.05 (0.94, 1.17) PO: AUC 2.25 (2.04, 2.48) C_{max} 1.72 (1.55, 1.92) (CYP3A inhibition)	Close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised during co-administration of PREVYMIS with midazolam. Dose adjustment of midazolam should be considered[#]. The increase in midazolam plasma concentration may be greater when oral midazolam is administered with letermovir at the clinical dose than with the dose studied.
Opioid agonists		
Examples: alfentanil, fentanyl	Interaction not studied. Expected: ↑ CYP3A metabolised opioids (CYP3A inhibition)	Frequent monitoring for adverse reactions related to these medicinal products is recommended during co-administration. Dose adjustment of CYP3A metabolised opioids may be needed[#] (see section 4.4). Monitoring is also recommended if changing route of administration. When PREVYMIS is co-administered with cyclosporine, the magnitude of the increase in plasma concentrations of CYP3A metabolised opioids may be greater. Close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised during co-administration of PREVYMIS in combination with cyclosporine and alfentanil or fentanyl. Refer to the respective prescribing information (see section 4.4).
Anti-arrhythmic medicinal products		
amiodarone	Interaction not studied. Expected: ↑ amiodarone (primarily CYP3A inhibition and CYP2C8 inhibition or induction)	Letermovir may increase the plasma concentrations of amiodarone. Frequent monitoring for adverse reactions related to amiodarone is recommended during co-administration. Monitoring of amiodarone concentrations should be performed regularly when amiodarone is co-administered with PREVYMIS[#].
quinidine	Interaction not studied. Expected: ↑ quinidine (CYP3A inhibition)	Letermovir may increase the plasma concentrations of quinidine. Close clinical monitoring should be exercised during administration of PREVYMIS with quinidine. Refer to the respective prescribing information[#].

Concomitant medicinal product	Effect on concentration[†] Mean ratio (90 % confidence interval) for AUC, C_{max} (likely mechanism of action)	Recommendations concerning co-administration with PREVYMIS
Cardiovascular medicinal products		
digoxin[‡] (0.5 mg single dose)/ letermovir (240 mg twice daily)	↔ digoxin AUC 0.88 (0.80, 0.96) C_{max} 0.75 (0.63, 0.89) (P-gp induction)	No dose adjustment required.
Proton pump inhibitors		
omeprazole	Interaction not studied. Expected: ↓omeprazole (induction of CYP2C19) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Letermovir may decrease the plasma concentrations of CYP2C19 substrates. Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
pantoprazole	Interaction not studied. Expected: ↓ pantoprazole (likely due to induction of CYP2C19) Interaction not studied. Expected: ↔ letermovir	Letermovir may decrease the plasma concentrations of CYP2C19 substrates. Clinical monitoring and dose adjustment may be needed.
Wakefulness-promoting agents		
modafinil	Interaction not studied. Expected: ↓ letermovir (P-gp/UGT induction)	Modafinil may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of PREVYMIS and modafinil is not recommended.

*This table is not all inclusive.
[†] ↓ =decrease, ↑ =increase
↔ =no clinically relevant change
[‡] One-way interaction study assessing the effect of letermovir on the concomitant medicinal product.
[§] These data are the effect of rifampicin on letermovir 24 hours after final rifampicin dose.
[#]Refer to the respective prescribing information.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of letermovir in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
PREVYMIS is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether letermovir is excreted in human milk.
Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of letermovir in milk (see section 5.3).
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from PREVYMIS therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There were no effects on female fertility in rats. Irreversible testicular toxicity and impairment of fertility was observed in male rats, but not in male mice or male monkeys.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

PREVYMIS may have minor influence on the ability to drive or use machines. Fatigue and vertigo have been reported in some patients during treatment with PREVYMIS, which may influence a patient's ability to drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety assessment of PREVYMIS was based on three Phase 3 clinical trials.

HSCT
In P001, 565 HSCT recipients received PREVYMIS or placebo through Week 14 post-transplant and were followed for safety through Week 24 post-transplant (see section 5.1). The most commonly reported adverse reactions occurring in at least 1% of subjects in the PREVYMIS group and at a frequency greater than placebo were: nausea (7.2%), diarrhoea (2.4%), and vomiting (1.9%). The most frequently reported adverse reactions that led to discontinuation of PREVYMIS were: nausea (1.6%), vomiting (0.8%), and abdominal pain (0.5%).

In P040, 218 HSCT recipients received PREVYMIS or placebo from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT and were followed for safety through Week 48 post-HSCT (see section 5.1). The adverse reactions reported were consistent with the safety profile of PREVYMIS as characterised in study P001.

Kidney transplant
In P002, 292 kidney transplant recipients received PREVYMIS through Week 28 (~200 days) post-transplant (see section 5.1).

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions were identified in patients taking PREVYMIS in clinical trials. The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000).

Table 2: Adverse reactions identified with PREVYMIS

Frequency	Adverse reactions
Immune system disorders	
Uncommon	hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon	decreased appetite
Nervous system disorders	
Uncommon	dysgeusia, headache
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	vertigo
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea, diarrhoea, vomiting
Uncommon	abdominal pain
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	muscle spasms
Renal and urinary disorders	
Uncommon	blood creatinine increased
General disorders and administration site conditions	
Uncommon	fatigue, oedema peripheral

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with human overdose with PREVYMIS. During Phase 1 clinical trials, 86 healthy subjects received doses ranging from 720 mg/day to 1440 mg/day of PREVYMIS for up to 14 days. The adverse reaction profile was similar to that of the clinical dose of 480 mg/day. There is no specific antidote for overdose with PREVYMIS. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

It is unknown whether dialysis will result in meaningful removal of PREVYMIS from systemic circulation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: J05AX18

Mechanism of action

Letermovir inhibits the CMV DNA terminase complex which is required for cleavage and packaging of viral progeny DNA. Letermovir affects the formation of proper unit length genomes and interferes with virion maturation.

Antiviral activity

The median EC_{50} value of letermovir against a collection of clinical CMV isolates in a cell-culture model of infection was 2.1 nM (range=0.7 nM to 6.1 nM, n=74).

Viral resistance

In cell culture
The CMV genes UL51, UL56, and UL89 encode subunits of CMV DNA terminase. CMV mutants with reduced susceptibility to letermovir have been confirmed in cell culture. EC_{50} values for recombinant CMV mutants expressing the substitutions map to pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), and pUL89 (N320H, D344E) were 1.6- to <10-fold higher than those for wild-type reference virus; these substitutions are not likely to be clinically relevant. EC_{50} values for recombinant CMV mutants expressing pUL51 substitution A95V or pUL56 substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S and R369T were 10- to 9,300-fold higher than those for the wild-type reference virus; some of these substitutions have been observed in patients who have experienced prophylaxis failure in clinical trials (see below).

In clinical trials
In a Phase 2b trial evaluating letermovir doses of 60, 120, or 240 mg/day or placebo for up to 84 days in 131 HSCT recipients, DNA sequence analysis of a select region of UL56 (amino acids 231 to 369) was performed on samples obtained from 12 letermovir-treated subjects who experienced prophylaxis failure and for whom samples were available for analysis. One subject (who received 60 mg/day) had a letermovir resistant genotypic variant (GV) (V236M).

In a Phase 3 trial (P001), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 40 letermovir-treated subjects in the FAS population who experienced prophylaxis failure and for whom samples were available for analysis. Two subjects had letermovir-resistant GVs detected, both with substitutions mapping to pUL56. One subject had the substitution V236M and the other subject had the substitution E237G. One additional subject, who had detectable CMV DNA at baseline (and was therefore not in the FAS population), had pUL56 substitutions, C325W and R369T, detected after discontinuing letermovir.

In a Phase 3 trial (P040), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 32 subjects (regardless of treatment group) who experienced prophylaxis failure or who discontinued early with CMV viremia. There were no letermovir resistance-associated substitutions detected above the validated assay limit of 5%.

In a Phase 3 trial (P002), DNA sequence analysis of the entire coding regions of UL51, UL56 and UL89 was performed on samples obtained from 52 letermovir-treated subjects who experienced CMV disease or who discontinued early with CMV viremia. There were no letermovir resistance-associated substitutions detected above the validated assay limit of 5%.

Cross-resistance

Cross-resistance is not likely with medicinal products with a different mechanism of action. Letermovir is fully active against viral populations with substitutions conferring resistance to CMV DNA polymerase inhibitors (ganciclovir, cidofovir, and foscarnet). A panel of recombinant CMV strains with substitutions conferring resistance to letermovir was fully susceptible to cidofovir, foscarnet and ganciclovir with the exception of a recombinant strain with the pUL56 E237G substitution which confers a 2.1-fold reduction in ganciclovir susceptibility relative to wild-type.

Cardiac electrophysiology

The effect of letermovir on doses up to 960 mg given intravenous on the QTc interval was evaluated in a randomised, single-dose, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg oral) 4-period crossover thorough QT trial in 38 healthy subjects. Letermovir does not prolong QTc to any clinically relevant extent following the 960 mg intravenous dose with plasma concentrations approximately 2-fold higher than the 480 mg intravenous dose.

Clinical efficacy and safety

Adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant

P001: Prophylaxis through Week 14 (~100 days) post-HSCT
To evaluate letermovir prophylaxis as a preventive strategy for CMV infection or disease, the efficacy of letermovir was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (P001) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic HSCT. Subjects were randomised (2:1) to receive either letermovir at a dose of 480 mg once daily adjusted to 240 mg when co-administered with cyclosporine, or placebo. Randomisation was stratified by investigational site and risk (high vs. low) for CMV reactivation at the time of study entry. Letermovir was initiated after HSCT (Day 0-28 post-HSCT) and continued through Week 14 post-HSCT. Letermovir was administered either orally or intravenous; the dose of letermovir was the same regardless of the route of administration. Subjects were monitored through Week 24 post-HSCT for the primary efficacy endpoint with continued follow-up through Week 48 post-HSCT.

Subjects received CMV DNA monitoring weekly until post-HSCT week 14 and then every two weeks until post-HSCT week 24, with initiation of standard-of-care CMV pre-emptive therapy if CMV DNAemia was considered clinically significant. Subjects had continued follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 565 treated subjects, 373 subjects received letermovir (including 99 subjects who received at least one intravenous dose) and 192 received placebo (including 48 subjects who received at least one intravenous dose). The median time to starting letermovir was 9 days after transplantation. Thirty-seven percent (37%) of subjects were engrafted at baseline. The median age was 54 years (range: 18 to 78 years); 56 (15.0%) subjects were 65 years of age or older: 58% were male; 82% were White; 10% were Asian; 2% were Black or African; and 7% were Hispanic or Latino. At baseline, 50% of subjects received a myeloablative regimen, 52% were receiving cyclosporine, and 42% were receiving tacrolimus. The most common primary reasons for transplant were acute myeloid leukaemia (38%), myeloblastic syndrome (15%), and lymphoma (13%). Twelve percent (12%) of subjects were positive for CMV DNA at baseline.

At baseline, 31% of subjects were at high risk for reactivation as defined by one or more of the following criteria: Human Leucocyte Antigen (HLA)-related (sibling) donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or –DR, haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; Grade 2 or greater Graft-Versus-Host Disease (GVHD), requiring systemic corticosteroids.

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of clinically significant CMV infection in P001 was defined by the incidence of CMV DNAemia warranting anti-CMV pre-emptive therapy (PET) or the occurrence of CMV end-organ disease. The Non-Completer=Failure (NC=F) approach was used, where subjects who discontinued from the study prior to Week 24 post-HSCT or had a missing outcome at Week 24 post-HSCT were counted as failures.
Letermovir demonstrated superior efficacy over placebo in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 3. The estimated treatment difference of -23.5% was statistically significant (one-sided p-value <0.0001).

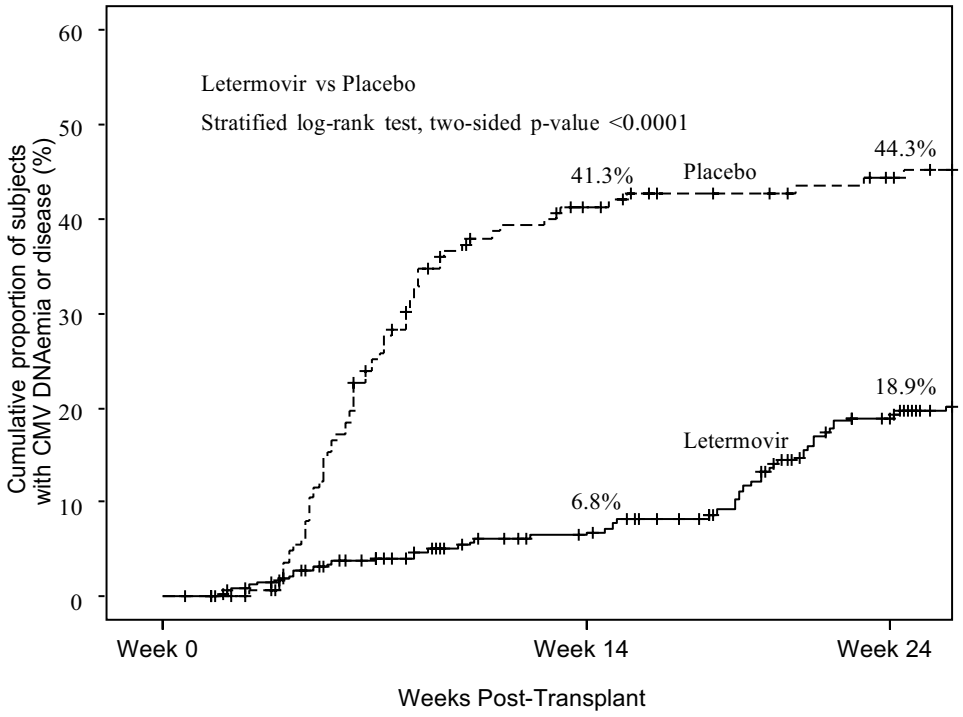
Table 3: **P001: Efficacy results in HSCT recipients (NC=F Approach, FAS Population)**

Parameter	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primary efficacy endpoint (Proportion of subjects who failed prophylaxis by Week 24)	122 (37.5)	103 (60.6)
Reasons for Failures†		
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)
CMV DNAemia warranting anti-CMV PET	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV end-organ disease	5 (1.5)	3 (1.8)
Discontinued from study	56 (17.2)	27 (15.9)
Missing outcome	9 (2.8)	5 (2.9)
Stratum-adjusted treatment difference (Letermovir-Placebo)§		
Difference (95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
p-value	<0.0001	

† The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.
§ 95% CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (high or low risk). A 1-sided p-value ≤0.0249 was used for declaring statistical significance.
FAS=Full analysis set; FAS includes randomised subjects who received at least one dose of study medicine, and excludes subjects with detectable CMV DNA at baseline. Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all subjects with clinically significant CMV infection or who prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through Week 24 post-transplant visit window.
N=number of subjects in each treatment group.
n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.
Note: The proportion of subjects with detectable CMV viral DNA on Day 1 that developed clinically significant CMV infection in the letermovir group was 64.6% (31/48) compared to 90.9% (20/22) in the placebo group through Week 24 post-HSCT. The estimated difference (95% CI for the difference) was -26.1% (-45.9%, -6.3%), with a nominal one-sided p-value <0.0048.

Factors associated with CMV DNAemia after Week 14 post-HSCT among letermovir-treated subjects included high risk for CMV reactivation at baseline, GVHD, use of corticosteroids, and CMV negative donor serostatus.

Figure 1: P001: Kaplan-Meier plot of time to initiation of anti-CMV PET or onset of CMV end-organ disease through Week 24 post-transplant in HSCT recipients (FAS population)

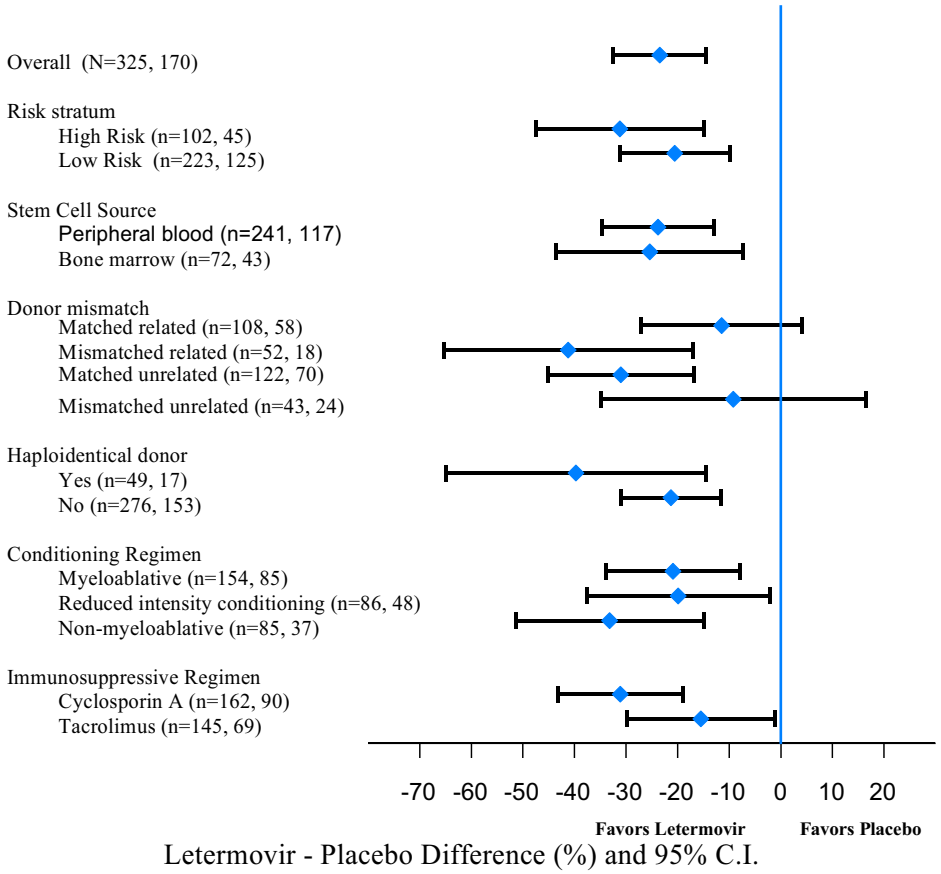


Number of Subjects at Risk			
Letermovir	325	270	212
Placebo	170	85	70

There were no differences in the incidence of or time to engraftment between the PREVYMIS and placebo groups.

Efficacy consistently favoured letermovir across subgroups including low and high risk for CMV reactivation, conditioning regimens, and concomitant immunosuppressive regimens (see Figure 2).

Figure 2: P001: Forest plot of the proportion of subjects initiating anti-CMV PET or with CMV end-organ disease through Week 24 post-HSCT by selected subgroups (NC=F approach, FAS population)



NC=F, Non-Completer=Failure. With NC=F approach, subjects who discontinued from the study prior to Week 24 post-transplant or had a missing outcome at Week 24 post-transplant were counted as failures.

P040: Prophylaxis from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT
The efficacy of extending letermovir prophylaxis from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT in patients at risk for late CMV infection and disease was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial (P040) in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic HSCT. Eligible subjects who completed letermovir prophylaxis through ~100 days post-HSCT were randomised (2:1) to receive letermovir or placebo from Week 14 through Week 28 post-HSCT. Subjects were monitored through Week 28 post-HSCT for the primary efficacy endpoint with continued off-treatment follow-up through Week 48 post-HSCT.

Among the 218 treated subjects, 144 subjects received letermovir and 74 received placebo. The median age was 55 years (range: 20 to 74 years); 62% were male; 79% were white; 11% were Asian; 2% were Black; and 10% were Hispanic or Latino. The most common reasons for transplant were acute myeloid leukaemia (42%), acute lymphocytic leukaemia (15%), and myelodysplastic syndrome (11%).

At study entry, all subjects had risk factors for late CMV infection and disease, with 64% having two or more risk factors. The risk factors included: HLA-related (sibling) donor with at least one mismatch at one of the following three HLA-gene loci: HLA-A, -B or -DR; haploidentical donor; unrelated donor with at least one mismatch at one of the following four HLA-gene loci: HLA-A, -B, -C and -DRB1; use of umbilical cord blood as stem cell source; use of *ex vivo* T-cell-depleted grafts; receipt of anti-thymocyte globulin; receipt of alemtuzumab; use of systemic prednisone (or equivalent) at a dose of ≥1 mg/kg of body weight per day.

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of P040 was the incidence of clinically significant CMV infection through Week 28 post-HSCT. Clinically significant CMV infection was defined as the occurrence of either CMV end-organ disease, or initiation of anti-CMV PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject. The Observed Failure (OF) approach was used, where subjects who developed clinically significant CMV infection or discontinued prematurely from the study with viremia were counted as failures.

Letermovir demonstrated superior efficacy over placebo in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 4. The estimated treatment difference of -16.1% was statistically significant (one-sided p-value=0.0005). Efficacy consistently favored letermovir across subgroups based on subject characteristics (age, gender, race) and risk factors for late CMV infection and disease.

Table 4: P040 Efficacy Results in HSCT Recipients at Risk for Late CMV Infection and Disease (OF Approach, FAS Population)

Parameter	Letermovir (~200 days letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 days letermovir) (N=74) n (%)
Failures*	**4 (2.8)**	**14 (18.9)**
Clinically significant CMV infection through Week 28†	2 (1.4)	13 (17.6)
Initiation of PET based on documented CMV viremia	1 (0.7)	11 (14.9)
CMV end-organ disease	1 (0.7)	2 (2.7)
Discontinued from study with CMV viremia before Week 28	2 (1.4)	1 (1.4)
Stratum-adjusted treatment difference (letermovir (~200 days letermovir)-Placebo (~100 days letermovir))‡		
Difference (95% CI)	-16.1 (-25.8, -6.5)	
p-value	0.0005	

* The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

† Clinically significant CMV infection was defined as CMV end-organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the subject.

‡ 95% CIs and p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (haploidentical donor yes or no). A one-sided p-value ≤0.0249 was used for declaring statistical significance.

Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach. With the OF approach, failure was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or discontinued prematurely from the study with CMV viremia from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days) post-HSCT.

N=Number of subjects in each treatment group.

n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.

P002: *Adult CMV-seronegative recipients of a kidney transplant from a CMV-seropositive donor [D+/R-]*
To evaluate letermovir prophylaxis as a preventive strategy for CMV disease in kidney transplant recipients, the efficacy of letermovir was assessed in a multicentre, double-blind, active comparator-controlled non-inferiority Phase 3 trial (P002) in adult kidney transplant recipients at high risk [D+/R-]. Subjects were randomised (1:1) to receive either letermovir or valganciclovir. Letermovir was given concomitantly with acyclovir. Valganciclovir was given concomitantly with a placebo to acyclovir. Randomisation was stratified by the use or non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction. Letermovir or valganciclovir were initiated between Day 0 and Day 7 post-kidney transplant and continued through Week 28 (~200 days) post-transplant. Subjects were monitored through Week 52 post-transplant.

Among the 589 treated subjects, 292 subjects received letermovir and 297 received valganciclovir. The median age was 51 years (range: 18 to 82 years); 72% were male; 84% were White; 2% were Asian; 9% were Black; 17% were Hispanic or Latino; and 60% received a kidney from a deceased donor. The most common primary reasons for transplant were congenital cystic kidney disease (17%), hypertension (16%), and diabetes/diabetic nephropathy (14%).

Primary efficacy endpoint
The primary efficacy endpoint of P002 was the incidence of CMV disease (CMV end-organ disease or CMV syndrome, confirmed by an independent adjudication committee) through Week 52 post-transplant. The OF approach was used, where subjects who discontinued prematurely from the study for any reason or were missing data at the timepoint were not considered failures.

Letermovir demonstrated non-inferiority to valganciclovir in the analysis of the primary endpoint, as shown in Table 5.

Table 5: P002 Efficacy results in kidney transplant recipients (OF approach, FAS population)

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV disease* through Week 52	**30 (10.4)**	**35 (11.8)**
Stratum-adjusted treatment difference (Letermovir-Valganciclovir)† Difference (95% CI)	-1.4 (-6.5, 3.8)‡	

* CMV disease cases confirmed by an independent adjudication committee.

† The 95% CIs for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (use/nonuse of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction).

‡ Based on a non-inferiority margin of 10%, letermovir is non-inferior to valganciclovir.

Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach. With OF approach, participants who discontinue prematurely from the study for any reason are not considered failures.

Note: Subjects randomised to the letermovir group were given acyclovir for herpes simplex virus (HSV) and varicella zoster virus (VZV) prophylaxis. Subjects randomised to the valganciclovir group were given a placebo to acyclovir.

N=number of subjects in each treatment group.

n (%)=Number (percent) of subjects in each sub-category.

Efficacy was comparable across all subgroups, including sex, age, race, region, and the use/non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with PREVYMIS in one or more subsets of the paediatric population for prophylaxis of cytomegalovirus infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects, the pharmacokinetics of letermovir have been characterised following oral and intravenous administration. Letermovir exposure increased in a greater than dose-proportional manner with both oral or intravenous administration. The mechanism is likely saturation/autoinhibition of OATP1B1/3. The pharmacokinetics of letermovir have also been characterised following oral and intravenous administration in HSCT recipients (Table 6) and following oral administration in kidney transplant recipients (Table 7).

Healthy subjects
The geometric mean steady-state AUC and C_{max} values were 71,500 ng•hr/mL and 13,000 ng/mL, respectively, with 480 mg once daily oral letermovir.

Letermovir reached steady-state in 9 to 10 days with an accumulation ratio of 1.2 for AUC and 1.0 for C_{max}.

HSCT recipients
Letermovir AUC was estimated using population pharmacokinetic analyses using P001 Phase 3 data (see Table 6). Differences in exposure across treatment regimens are not clinically relevant; efficacy was consistent across the range of exposures observed in P001.

Table 6: Letermovir AUC (ng•hr/mL) values in HSCT Recipients

Treatment Regimen	Median (90% Prediction Interval)*
480 mg Oral, no cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg intravenous, no cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg Oral, with cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg intravenous, with cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)
* Population post-hoc predictions from the population PK analysis using Phase 3 data	

Kidney transplant recipients
Letermovir AUC was estimated using population pharmacokinetic analysis using P002 Phase 3 data (see Table 7). Efficacy was consistent across the range of exposures observed in P002.

Table 7: Letermovir AUC (ng•hr/mL) values in kidney transplant recipients

Treatment Regimen	Median (90% Prediction Interval)*
480 mg Oral, no cyclosporine	62,200 (28,900, 145,000)
240 mg Oral, with cyclosporine	57,700 (26,900, 135,000)
* Medians and 90% prediction intervals are based on simulations using the Phase 3 population PK model with inter-individual variability. Note: PK of letermovir was not studied following IV administration in kidney transplant recipients; however, the projected AUC following IV administration is similar to the model predicted AUC following IV administration in HSCT recipients (Table 6).	

Absorption

Letermovir was absorbed rapidly with a median time to maximum plasma concentration (T_{max}) of 1.5 to 3.0 hours and declined in a biphasic manner. In HSCT recipients, bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 35% with 480 mg once daily oral letermovir administered without cyclosporine. The inter-individual variability for bioavailability was estimated to be approximately 37%. In kidney transplant recipients, bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 60% with 480 mg once daily oral letermovir administered without cyclosporine.

Effect of cyclosporine
In HSCT recipients, co-administration of cyclosporine increased plasma concentrations of letermovir due to inhibition of OATP1B. Bioavailability of letermovir was estimated to be approximately 85% with 240 mg once daily oral letermovir co-administered with cyclosporine in patients.
If letermovir is co-administered with cyclosporine, the recommended dose of letermovir is 240 mg once daily (see section 4.2).

Effect of food
In healthy subjects, oral administration of 480 mg single dose of letermovir with a standard high fat and high calorie meal did not have any effect on the overall exposure (AUC) and resulted in approximately 30% increase in peak levels (C_{max}) of letermovir. Letermovir may be administered orally with or without food as has been done in the clinical trials (see section 4.2).

Distribution

Based on population pharmacokinetic analyses, the mean steady-state volume of distribution is estimated to be 45.5 L following intravenous administration in HSCT recipients.

Letermovir is extensively bound (98.2%) to human plasma proteins, independent of the concentration range (3 to 100 mg/L) evaluated, *in vitro*. Some saturation was observed at lower concentrations. Blood to plasma partitioning of letermovir is 0.56 and independent of the concentration range (0.1 to 10 mg/L) evaluated *in vitro*.

In preclinical distribution studies, letermovir is distributed to organs and tissues with the highest concentrations observed in the gastrointestinal tract, bile duct and liver and low concentrations in the brain.

Biotransformation

The majority of letermovir-related components in plasma is unchanged parent (96.6%). No major metabolites are detected in plasma. Letermovir is partly eliminated by glucuronidation mediated by UGT1A1/1A3.

Elimination

The mean apparent terminal half-life for letermovir is approximately 12 hours with 480 mg intravenous letermovir in healthy subjects. The major elimination pathways of letermovir is biliary excretion as well as direct glucuronidation. The process involves the hepatic uptake transporters OATP1B1 and 3 followed by UGT1A1/3 catalysed glucuronidation.

Based on population pharmacokinetic analyses, letermovir steady-state apparent CL is estimated to be 4.84 L/hr following intravenous administration of 480 mg in HSCT recipients. The inter-individual variability for CL is estimated to be 24.6%.

Excretion

After oral administration of radio-labeled letermovir, 93.3% of radioactivity was recovered in faeces. The majority of letermovir was biliary excreted as unchanged parent with a minor amount (6% of dose) as an acyl-glucuronide metabolite in faeces. The acyl-glucuronide is unstable in faeces. Urinary excretion of letermovir was negligible (<2% of dose).

Pharmacokinetics in special populations

Hepatic impairment
Letermovir unbound AUC was approximately 81%- and 4-fold higher in subjects with moderate (Child-Pugh Class B [CP-B], score of 7-9) and severe (Child-Pugh Class C [CP-C], score of 10-15) hepatic impairment, respectively, compared to healthy subjects. The changes in letermovir exposure in subjects with moderate hepatic impairment are not clinically relevant.

Marked increases in letermovir unbound exposure are anticipated in patients with moderate hepatic impairment combined with moderate or severe renal impairment (see section 4.2).

Renal impairment
Clinical study in a renally impaired population
Letermovir unbound AUC was approximately 115- and 81% higher in subjects with moderate (eGFR of 31.0 to 56.8 mL/min/1.73m^2) and severe (eGFR of 11.9 to 28.1 mL/min/1.73m^2) renal impairment, respectively, compared to healthy subjects. The changes in letermovir exposure due to moderate or severe renal impairment are not considered to be clinically relevant. Subjects with ESRD have not been studied.

Post-kidney transplant (P002)
Based on population pharmacokinetic analysis, letermovir AUC was approximately 12%, 27% and 35% higher in subjects with mild (CrCl greater than or equal to 60 to less than 90 mL/min), moderate (CrCl greater than or equal to 30 to less than 60 mL/min) and severe (CrCl greater than or equal to 15 to less than 30 mL/min) renal impairment, respectively, compared to subjects with CrCl greater than or equal to 90 mL/min. These changes are not considered to be clinically relevant.

Weight
Based on population pharmacokinetic analyses in healthy subjects, letermovir AUC is estimated to be 18.7% lower in subjects weighing 80-100 kg compared to subjects weighing 67 kg. Based on population pharmacokinetic analysis in kidney transplant recipients (P002), letermovir AUC is estimated to be 26% lower in subjects weighing greater than 80 kg compared to subjects weighing less than or equal to 80 kg. These differences are not clinically relevant.

Race
Based on population pharmacokinetic analyses in healthy subjects, letermovir AUC is estimated to be 33.2% higher in Asians compared to Whites. This change is not clinically relevant.

Gender
Based on population pharmacokinetic analyses, there is no difference in letermovir pharmacokinetics in females compared to males.

Elderly
Based on population pharmacokinetic analyses, there is no effect of age on letermovir pharmacokinetics. No dose adjustment is required based on age.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity

Irreversible testicular toxicity was noted only in rats at systemic exposures (AUC) ≥3-fold the exposures in humans at the recommended human dose (RHD). This toxicity was characterised by seminiferous tubular degeneration, and oligospermia and cell debris in the epididymides, with decreased testicular and epididymides weights. There was no testicular toxicity in rats at exposures (AUC) similar to the exposures in humans at the RHD. Testicular toxicity was not observed in mice and monkeys at the highest doses tested at exposures up to 4-fold and 2-fold, respectively, the exposures in humans at the RHD. The relevance to humans is unknown.

It is known that hydroxypropylbetadex can cause kidney vacuolation in rats when given intravenously at doses greater than 50 mg/kg/day. Vacuolation was noted in the kidneys of rats administered intravenous letermovir formulated with 1500 mg/kg/day of the cyclodextrin excipient hydroxypropylbetadex.

Carcinogenesis

A 6-month oral carcinogenicity study in RasH2 transgenic (Tg.RasH2) mice showed no evidence of human-relevant tumorigenesis up to the highest doses tested, 150 mg/kg/day and 300 mg/kg/day in males and females, respectively.

Mutagenesis

Letermovir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including microbial mutagenesis assays, chromosomal aberration in Chinese Hamster Ovary cells, and in an *in vivo* mouse micronucleus study.

Reproduction

Fertility
In the fertility and early embryonic development studies in the rat, there were no effects of letermovir on female fertility. In male rats, reduced sperm concentration, reduced sperm motility, and decreased fertility were observed at systemic exposures ≥ 3-fold the AUC in humans at the RHD (see General toxicity).

In monkeys administered letermovir, there was no evidence of testicular toxicity based on histopathologic evaluation, measurement of testicular size, blood hormone analysis (follicle stimulating hormone, inhibin B and testosterone) and sperm evaluation (sperm count, motility and morphology) at systemic exposures approximately 2-fold the AUC in humans at the RHD.

Development

In rats, maternal toxicity (including decrease in body weight gain) was noted at 250 mg/kg/day (approximately 11-fold the AUC at the RHD); in the offspring, decreased foetal weight with delayed ossification, slightly oedematous foetuses, and increased incidence of shortened umbilical cords and of variations and malformations in the vertebrae, ribs, and pelvis were observed. No maternal or

developmental effects were noted at the dose of 50 mg/kg/day (approximately 2.5-fold the AUC at the RHD).

In rabbits, maternal toxicity (including mortality and abortions) was noted at 225 mg/kg/day (approximately 2-fold the AUC at the RHD); in the offspring, an increased incidence of malformations and variations in the vertebrae and ribs were observed.
In the pre- and post-natal developmental study, letermovir was administered orally to pregnant rats. There was no developmental toxicity observed up to the highest exposure tested (2-fold the AUC at the RHD).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrin)
Sodium chloride
Sodium hydroxide (E524)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Incompatible medicinal products

PREVYMIS concentrate for solution for infusion is physically incompatible with amiodarone hydrochloride, amphotericin B (liposomal), aztreonam, cefepime hydrochloride, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem hydrochloride, filgrastim, gentamicin sulphate, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycophenolate mofetil hydrochloride, ondansetron, palonosetron.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Incompatible intravenous bags and infusion set materials

PREVYMIS concentrate for solution for infusion is incompatible with diethylhexyl phthalate (DEHP) plasticizers and polyurethane-containing intravenous administration set tubing.

This medicinal product must not be used with other intravenous bags and infusion set materials except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial: 3 years
After opening: Use immediately

Storage of diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 25 °C and for 48 hours at 2 to 8 °C.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in original carton to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I (30 mL) clear glass vial with a 20 mm fluorocoated chlorobutyl stopper with aluminium flip-off cap containing 12 mL (medium green cap) or 24 mL (dark blue cap) of solution.

Pack size: 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

PREVYMIS vials are for single use only.

Preparation

The preparation and administration instructions are the same for either dose.

PREVYMIS concentrate for solution for infusion must be diluted prior to intravenous use.

Inspect vial contents for discolouration and particulate matter prior to dilution. PREVYMIS concentrate for solution for infusion is a clear, colourless solution and may contain a few product-related small translucent or white particles. Do not use the vial if the solution is cloudy, discoloured or contains matter other than a few small translucent or white particles.

Do not use PREVYMIS concentrate for solution for infusion with intravenous bags and infusion set materials containing polyurethane or the plasticizer diethylhexyl phthalate (DEHP). Materials that are phthalate-free are also DEHP-free.

Do not shake PREVYMIS vial.

Add one single-dose vial (either 12 mL (240 mg dose) or 24 mL (480 mg dose)) of PREVYMIS concentrate for solution for infusion to a 250 mL pre-filled intravenous bag containing either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% dextrose, and mix the diluted solution by gentle inversion. Do not shake.

Once diluted, the solution of PREVYMIS is clear, and ranges from colourless to yellow. Variations of colour within this range do not affect the quality of the product. The diluted solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard if the diluted solution is cloudy, discoloured or contains matter other than a few small translucent or white particles. If a vial is added to a 250 mL intravenous diluent bag, the final concentration ranges of letermovir would be 0.9 mg/mL (for 240 mg dose) and 1.8 mg/mL (for 480 mg dose).

Administration

See section 4.2.

PREVYMIS diluted solution must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron polyethersulfone (PES) in-line filter.

Compatible intravenous solutions and other medicinal products

PREVYMIS concentrate for solution for infusion is compatible with 0.9% sodium chloride and 5% dextrose solutions.

PREVYMIS should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula) with other medicinal products and diluent combinations except those listed below.

List of compatible medicinal products when PREVYMIS and medicinal products* are prepared in 0.9% sodium chloride

- Ampicillin sodium
- Ampicillin sodium/Sulbactam sodium
- Anti-thymocyte globulin
- Caspofungin
- Daptomycin
- Fentanyl citrate
- Fluconazole
- Human insulin
- Magnesium sulfate
- Methotrexate
- Micafungin

*Refer to the prescribing information to confirm compatibility of simultaneous co-administration.

List of compatible medicinal products when PREVYMIS and medicinal products* are prepared in 5% dextrose

- Amphotericin B (lipid complex)[†]
- Anidulafungin
- Cefazolin sodium
- Ceftaroline
- Ceftriaxone sodium
- Doripenem
- Famotidine
- Folic acid
- Ganciclovir sodium
- Hydrocortisone sodium succinate
- Morphine sulfate
- Norepinephrine bitartrate
- Pantoprazole sodium
- Potassium chloride
- Potassium phosphate
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigecycline

*Refer to the prescribing information to confirm compatibility of simultaneous co-administration.
[†]Amphotericin B (lipid complex) is compatible with PREVYMIS. However, Amphotericin B (liposomal) is incompatible (see section 6.2).

Compatible intravenous bags and infusion set materials

PREVYMIS is compatible with the following intravenous bags and infusion set materials. Any intravenous bags or infusion set materials not listed below should not be used.

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

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

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

Catheters
Radiopaque polyurethane

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 January 2018
Date of latest renewal: 24 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu .

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

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

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSUR for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
In order to optimise the sterility assurance level (SAL) of the manufacturing process, the marketing authorisation holder should implement the measures outlined in the Post Approval Change Management Protocol (PACMP) agreed with the CHMP concerning development, validation and introduction of terminal sterilisation.	31 March 2025 (PACMP Step 3)

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for 240 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 240 mg film-coated tablets
letermovir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 240 mg of letermovir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet
28x1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
The tablets shall be swallowed whole with some water.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1245/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS

Blister for 240 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 240 mg tablets
letermovir

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for 480 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 480 mg film-coated tablets
letermovir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 480 mg of letermovir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet
28x1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
The tablets shall be swallowed whole with some water.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1245/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS

Blister for 480 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 480 mg tablets
letermovir

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for 240 mg concentrate for solution for infusion

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 240 mg concentrate for solution for infusion
letermovir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 12 mL vial contains 240 mg letermovir.
Each mL contains 20 mg of letermovir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium and cyclodextrin.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use after dilution, **must be infused through an in-line filter.**
Single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1245/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial label for 240 mg concentrate for solution for infusion

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

PREVYMIS 240 mg sterile concentrate
letermovir
I.V., **must be infused through an in-line filter**.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for 480 mg concentrate for solution for infusion

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PREVYMIS 480 mg concentrate for solution for infusion
letermovir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 24 mL vial contains 480 mg of letermovir.
Each mL contains 20 mg of letermovir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium and cyclodextrin.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use after dilution, **must be infused through an in-line filter.**
Single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1245/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial label for 480 mg concentrate for solution for infusion

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

PREVYMIS 480 mg sterile concentrate
letermovir
I.V., **must be infused through an in-line filter.**

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MSD

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

PREVYMIS 240 mg film-coated tablets
PREVYMIS 480 mg film-coated tablets
letermovir

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What PREVYMIS is and what it is used for
2. What you need to know before you take PREVYMIS
3. How to take PREVYMIS
4. Possible side effects
5. How to store PREVYMIS
6. Contents of the pack and other information

1. What PREVYMIS is and what it is used for

PREVYMIS is an antiviral prescription medicine that contains the active substance letermovir.

PREVYMIS is a medicine for adults who have recently had a stem cell (bone marrow) transplant or a kidney transplant. The medicine helps stop you from getting ill from CMV (‘cytomegalovirus’).

CMV is a virus. For most people, CMV does not hurt them. However, if your immune system is weak after you get a stem cell transplant or a kidney transplant, you may be at high risk of becoming ill from CMV.

2. What you need to know before you take PREVYMIS

Do not take PREVYMIS if:
- you are allergic to letermovir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- you take either of these medicines:
  - pimozide - used for Tourette’s syndrome
  - ergot alkaloids (such as ergotamine and dihydroergotamine) - used for migraine headaches.
- you take the following herbal product:
  - St. John’s wort (*Hypericum perforatum*)

Do not take PREVYMIS if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking PREVYMIS.

If you are taking PREVYMIS with cyclosporine, do not take the following medicines:
  - dabigatran - used for blood clots
  - atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin –for high cholesterol

Warnings and precautions
If you are also taking a medicine for high cholesterol (see list of medicines in section "Other medicines and PREVYMIS" below) you must tell your doctor immediately if you have unexplained muscle aches or pains especially if you feel unwell or have a fever. Your medicine or dose may then need to be changed. See the package leaflet for your other medicine for further information.

Additional blood tests may be needed to monitor the following medicines:
- Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazole

Children and adolescents
PREVYMIS is not for use in children and adolescents under 18 years old. This is because PREVYMIS has not been tested in this age group.

Other medicines and PREVYMIS
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This is because PREVYMIS may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how PREVYMIS works. Your doctor or pharmacist will tell you if it is safe to take PREVYMIS with other medicines.

There are some medicines you **must not take** with PREVYMIS (see list under "Do not take PREVYMIS if:").
There are some additional medicines you **must not take** with PREVYMIS and cyclosporine (see list under "If you are taking PREVYMIS with cyclosporine, do not take the following medicines:").

Also tell your doctor if you are taking any of the following medicines. This is because your doctor may have to change your medicines or change the dose of your medicines:
- alfentanil - for severe pain
- fentanyl - for severe pain
- quinidine - for abnormal heart rhythms
- cyclosporine, tacrolimus, sirolimus - used to prevent transplant rejection
- voriconazole - for fungal infections
- statins, such as atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin - for high cholesterol
- glyburide, repaglinide - for high blood sugar
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin - for fits or seizures
- dabigatran, warfarin - used to thin the blood or for blood clots
- midazolam – used as a sedative
- amiodarone - used to correct irregular heartbeats
- oral contraceptive steroids-for birth control
- omeprazole, pantoprazole – for stomach ulcers and other stomach problems
- nafcillin - for bacterial infections
- rifabutin, rifampicin - for mycobacterial infections
- thioridazine - for psychiatric disorders
- bosentan - for high blood pressure in the vessels in the lungs
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir - for HIV
- modafinil - for wakefulness

You can ask your doctor or pharmacist for a list of medicines that may interact with PREVYMIS.

Pregnancy
If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. PREVYMIS is not recommended in pregnancy. This is because it

has not been studied in pregnancy and it is not known if PREVYMIS will harm your baby while you are pregnant.

Breast-feeding
If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, tell your doctor before taking this medicine. Breast-feeding is not recommended while taking PREVYMIS. This is because it is not known if PREVYMIS gets in your breast milk and will be passed to your baby.

Driving and using machines
PREVYMIS may have minor influence on your ability to drive and use machines (see section 4 "Possible side effects" below). Some patients have reported fatigue (feeling very tired) or vertigo (feeling like you are spinning) during treatment with PREVYMIS. If you experience any of these effects, do not drive or use machines until the effect wears off.

PREVYMIS contains lactose
PREVYMIS contains lactose monohydrate. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

PREVYMIS contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that isto say essentially 'sodium-free'.

3. How to take PREVYMIS

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
The recommended dose of PREVYMIS is one 480 mg tablet once a day. If you also take cyclosporine, your doctor will decrease the dose of PREVYMIS to one 240 mg tablet once a day.
- Take PREVYMIS at the same time every day.
- Take it with or without food.

How to take
- Swallow the tablet whole with some water. Do not break, crush, or chew the tablet.

If you take more PREVYMIS than you should
If you take more PREVYMIS than you should, call your doctor straight away.

If you forget to take PREVYMIS
It is very important that you do not miss or skip doses of PREVYMIS.
- If you forget a dose, take it as soon as you remember. However, if it is nearly time for the next dose, skip the missed dose. Take your next dose at the usual time.
- Do not take two doses of PREVYMIS at the same time to make up for a missed dose.
- If you are not sure what to do, call your doctor or pharmacist.

Do not stop taking PREVYMIS
Do not stop taking PREVYMIS without talking to your doctor first. Do not run out of PREVYMIS. This will give the medicine the best chance to keep you from becoming ill from CMV after you get a stem cell transplant or a kidney transplant.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- diarrhoea
- feeling sick (nausea)
- being sick (vomiting)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- allergic reaction (hypersensitivity) – the signs may include wheezing, difficulty breathing, rashes or hives, itchiness, swelling
- loss of appetite
- changes in taste
- headache
- feeling like you are spinning (vertigo)
- stomach ache
- abnormalities in laboratory tests of liver function (i.e. raised levels of liver enzymes)
- muscle spasms
- high blood creatinine - shown in blood tests
- feeling very tired (fatigue)
- swelling of hands or feet

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store PREVYMIS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister card after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What PREVYMIS contains
The active substance is letermovir. Each film-coated tablet contains 240 mg letermovir or 480 mg letermovir.

The other ingredients are:

Tablet core

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

Film-coating

Lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (only for 480 mg tablets) (E172), carnauba wax (E903). See section 2 “PREVYMIS contains lactose” and “PREVYMIS contains sodium”.

What PREVYMIS looks like and contents of the pack
PREVYMIS 240 mg film-coated tablet (“tablet”) is a yellow oval tablet, debossed with “591” on one side and corporate logo on the other side. The tablet is 16.5 mm long and 8.5 mm wide.

PREVYMIS 480 mg film-coated tablet (“tablet”) is a pink oval, bi-convex tablet, debossed with “595” on one side and corporate logo on the other side. The tablet is 21.2 mm long and 10.3 mm wide.

The 28x1 tablets are packaged into a carton containing Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium perforated unit dose blister cards (total of 28 tablets).

Marketing Authorisation Holder
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

Manufacturer
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu .

Package leaflet: Information for the patient

PREVYMIS 240 mg concentrate for solution for infusion
PREVYMIS 480 mg concentrate for solution for infusion
letermovir

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What PREVYMIS is and what it is used for
2. What you need to know before you are given PREVYMIS
3. How you are given PREVYMIS
4. Possible side effects
5. How to store PREVYMIS
6. Contents of the pack and other information

1. What PREVYMIS is and what it is used for

PREVYMIS is an antiviral prescription medicine that contains the active substance letermovir.

PREVYMIS is a medicine for adults who have recently had a stem cell (bone marrow) transplant or a kidney transplant. The medicine helps stop you from getting ill from CMV ('cytomegalovirus').

CMV is a virus. For most people, CMV does not hurt them. However, if your immune system is weak after you get a stem cell transplant or a kidney transplant, you may be at high risk of becoming ill from CMV.

2. What you need to know before you are given PREVYMIS

You should not be given PREVYMIS if:
- you are allergic to letermovir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- you take either of these medicines:
  - pimozide - used for Tourette's syndrome
  - ergot alkaloids (such as ergotamine and dihydroergotamine) - used for migraine headaches.
- you take the following herbal product:
  - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

You should not be given PREVYMIS if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given PREVYMIS.

If you are taking PREVYMIS with cyclosporine, do not take the following medicines:
  - dabigatran - used for blood clots
  - atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin –for high cholesterol

Warnings and precautions
If you are also taking a medicine for high cholesterol (see list of medicines in section "Other medicines and PREVYMIS" below) you must tell your doctor immediately if you have unexplained muscle aches or pains especially if you feel unwell or have a fever. Your medicine or dose may then need to be changed. See the package leaflet for your other medicine for further information.

Additional blood tests may be needed to monitor the following medicines :
- Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazole

Children and adolescents
PREVYMIS is not for use in children and adolescents under 18 years old. This is because PREVYMIS has not been tested in this age group.

Other medicines and PREVYMIS
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This is because PREVYMIS may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how PREVYMIS works. Your doctor or pharmacist will tell you if it is safe to take PREVYMIS with other medicines.

There are some medicines you **must not take** with PREVYMIS (see list under "You should not be given PREVYMIS if:").
There are some additional medicines you **must not take** with PREVYMIS and cyclosporine (see list under "If you are taking PREVYMIS with cyclosporine, do not take the following medicines:").

Also tell your doctor if you are taking any of the following medicines. This is because your doctor may have to change your medicines or change the dose of your medicines:
- alfentanil - for severe pain
- fentanyl - for severe pain
- quinidine - for abnormal heart rhythms
- cyclosporine, tacrolimus, sirolimus - used to prevent transplant rejection
- voriconazole - for fungal infections
- statins, such as atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin - for high cholesterol
- glyburide, repaglinide - for high blood sugar
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin - for fits or seizures
- dabigatran, warfarin - used to thin the blood or for blood clots
- midazolam – used as a sedative
- amiodarone - used to correct irregular heartbeats
- oral contraceptive steroids-for birth control
- omeprazole, pantoprazole – for stomach ulcers and other stomach problems
- nafcillin - for bacterial infections
- rifabutin, rifampicin - for mycobacterial infections
- thioridazine - for psychiatric disorders
- bosentan - for high blood pressure in the vessels in the lungs
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir - for HIV
- modafinil - for wakefulness

You can ask your doctor or pharmacist for a list of medicines that may interact with PREVYMIS.

Pregnancy
If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. PREVYMIS is not recommended in pregnancy. This is because it has not been studied in pregnancy and it is not known if PREVYMIS will harm your baby while you are pregnant.

Breast-feeding
If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, tell your doctor before taking this medicine. Breast-feeding is not recommended while taking PREVYMIS. This is because it is not known if PREVYMIS gets in your breast milk and will be passed to your baby.

Driving and using machines
PREVYMIS may have minor influence on your ability to drive and use machines (see section 4 Possible Side Effects below). Some patients have reported fatigue (feeling very tired) or vertigo (feeling like you are spinning) during treatment with PREVYMIS. If you experience any of these effects, do not drive or use machines until the effect wears off.

PREVYMIS contains sodium
PREVYMIS contains sodium. If you are on a low sodium diet, talk to your doctor before you are given this medicine.

Each 240 mg vial contains 23 mg sodium (main component of cooking/table salt). This is equivalent to 1.15% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

Each 480 mg vial contains 46 mg sodium (main component of cooking/table salt). This is equivalent to 2.30% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

PREVYMIS contains cyclodextrin
Each 240 mg dose (12 mL vial) of this medicine contains 1800 mg cyclodextrin.
Each 480 mg dose (24 mL vial) of this medicine contains 3600 mg cyclodextrin.

If you have a kidney disease, talk to your doctor before you receive this medicine.

3. How you are given PREVYMIS

The recommended dose of PREVYMIS is 480 mg once a day. If you also take cyclosporine, your doctor will decrease the dose of PREVYMIS to 240 mg once a day.
You will get PREVYMIS as an infusion (drip) into a vein and it will take about 1 hour.
You will get PREVYMIS once a day.

If you are given more PREVYMIS than you should
If you think you have been given too much PREVYMIS, tell your doctor straight away.

If you miss your appointment to get PREVYMIS
It is very important that you do not miss or skip doses of PREVYMIS.
- If you miss your appointment to get PREVYMIS, call your doctor straight away to reschedule your appointment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- diarrhoea
- feeling sick (nausea)
- being sick (vomiting)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- allergic reaction (hypersensitivity) – the signs may include wheezing, difficulty breathing, rashes or hives, itchiness, swelling
- loss of appetite
- changes in taste
- headache
- feeling like you are spinning (vertigo)
- stomach ache
- abnormalities in laboratory tests of liver function (i.e. raised levels of liver enzymes)
- muscle spasms
- high blood creatinine - shown in blood tests
- feeling very tired (fatigue)
- swelling of hands or feet

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store PREVYMIS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Store in original carton to protect from light.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 25 °C and for 48 hours at 2 to 8 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Any unused portion of the infusion solution should be discarded.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What PREVYMIS contains
The active substance is letermovir. Each vial contains 240 mg or 480 mg letermovir. Each mL of concentrate contains 20 mg.
The other ingredients are: hydroxypropylbetadex (cyclodextrin), sodium chloride, sodium hydroxide (E524), water for injections. See section 2 “PREVYMIS contains sodium” and “PREVYMIS contains cyclodextrin”.

What PREVYMIS looks like and contents of the pack
PREVYMIS 240 mg and 480 mg concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a clear, colourless liquid and may contain a few product-related small translucent or white particles.

The 240 mg and 480 mg concentrate for solution for infusion is packaged in clear, glass vials. Each vial is packaged in a carton.

Marketing Authorisation Holder
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

Manufacturer
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu .

The following information is intended for healthcare professionals only:

Administration instructions for PREVYMIS concentrate for solution for infusion

PREVYMIS concentrate for solution for infusion vials are for single use only. Discard any unused portion.

Administration through a sterile 0.2 or 0.22 micron PES in-line filter

PREVYMIS concentrate for solution for infusion may contain a few product-related small translucent or white particles. Administration of PREVYMIS diluted solution always requires the use of a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter, regardless of whether these product-related particles are visible in the vial or diluted solution.

Preparation

PREVYMIS concentrate for solution for infusion must be diluted prior to intravenous use. The preparation and administration instructions are the same for either dose.

- Inspect vial contents for discolouration and particulate matter prior to dilution. PREVYMIS concentrate for solution for infusion is a clear, colourless solution and may contain a few product-related small translucent or white particles.
- Do not use the vial if the solution is cloudy, discoloured or contains matter other than a few small translucent or white particles.
- Do not use PREVYMIS concentrate for solution for infusion with intravenous bags and infusion set materials containing polyurethane or the plasticizer diethylhexyl phthalate (DEHP). Materials that are phthalate-free are also DEHP-free.
- Do not shake PREVYMIS vial.
- Add one single-dose vial of (either 12 mL (240 mg dose) or 24 mL (480 mg dose)) of PREVYMIS concentrate for solution for infusion to a 250 mL pre-filled intravenous bag containing either 0.9% sodium chloride or 5% dextrose, and mix the diluted solution by gentle inversion. Do not shake.
- Once diluted, the solution of PREVYMIS is clear, and ranges from colourless to yellow. Variations of colour within this range do not affect the quality of the product. The diluted solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard if the diluted solution is cloudy, discoloured, or contains matter other than a few small translucent or white particles. If a vial is added to a 250 mL intravenous diluent bag, the final concentration ranges of letermovir would be 0.9 mg/mL (for 240 mg dose) and 1.8 mg/mL (for 480 mg dose).

Administration

- The diluted solution must be administered through a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter.
- Do not administer the diluted solution through a filter other than a sterile 0.2 micron or 0.22 micron PES in-line filter.
- Administer as an intravenous infusion only. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- After dilution, administer PREVYMIS via intravenous infusion via peripheral or central venous catheter using a total time of approximately 60 minutes. Administer the entire contents of the intravenous bag.

Compatible intravenous solutions and other medicinal products

- PREVYMIS concentrate for solution for infusion is compatible with 0.9% sodium chloride and 5% dextrose solutions.
- Compatible medicinal products are listed below.
- This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those listed below.
- PREVYMIS should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula) with other medicinal products and diluent combinations except those listed below.

List of compatible medicinal products when PREVYMIS and medicinal products* are prepared in 0.9% sodium chloride

- Ampicillin sodium
- Ampicillin sodium/Sulbactam sodium
- Anti-thymocyte globulin
- Caspofungin
- Daptomycin
- Fentanyl citrate
- Fluconazole
- Human insulin
- Magnesium sulfate
- Methotrexate
- Micafungin

*Refer to the prescribing information to confirm compatibility of simultaneous co-administration.

List of compatible medicinal products when PREVYMIS and medicinal products* are prepared in 5% dextrose

- Amphotericin B (lipid complex)[†]
- Anidulafungin
- Cefazolin sodium
- Ceftaroline
- Ceftriaxone sodium
- Doripenem
- Famotidine
- Folic acid
- Ganciclovir sodium
- Hydrocortisone sodium succinate
- Morphine sulfate
- Norepinephrine bitartrate
- Pantoprazole sodium
- Potassium chloride
- Potassium phosphate
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigecycline

*Refer to the prescribing information to confirm compatibility of simultaneous co-administration.

[†]Amphotericin B (lipid complex) is compatible with PREVYMIS. However, Amphotericin B (liposomal) is incompatible (see section 6.2).

Compatible intravenous bags and infusion set materials

PREVYMIS is compatible with the following intravenous bags and infusion set materials. Any intravenous bags or infusion set materials not listed below should not be used.

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

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

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

Catheters
Radiopaque polyurethane

Incompatible medicinal products

PREVYMIS concentrate for solution for infusion is physically incompatible with amiodarone hydrochloride, amphotericin B (liposomal), aztreonam, cefepime hydrochloride, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem hydrochloride, filgrastim, gentamicin sulphate, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycophenolate mofetil hydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Incompatible intravenous bags and infusion set materials

PREVYMIS is incompatible with diethylhexyl phthalate (DEHP) plasticizers and polyurethane-containing intravenous administration set tubing.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるプレバイミス錠240mg 及びプレバイミス点滴静注240mg の添付文書（案）並びにその同種同効品としてバリキサ錠450mg／バリキサドライシロップ5000mg の添付文書（2023年12月時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	プレバイミス錠240mg 及びプレバイミス点滴静注240mg	バリキサ錠450mg／バリキサドライシロップ5000mg
一般名	レテルモビル	バルガンシクロビル塩酸塩
会社名	MSD 株式会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 ○同種造血幹細胞移植 ○臓器移植	〈製剤共通〉 ○下記におけるサイトメガロウイルス感染症 　○後天性免疫不全症候群 　○臓器移植（造血幹細胞移植も含む） 　○悪性腫瘍 ○臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 〈ドライシロップ〉 ○症候性先天性サイトメガロウイルス感染症
添付文書改訂日	-	2023年3月

Confidential

**2023年3月改訂（第3版　効能変更）　D11
*2022年2月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分
毒薬
処方箋医薬品注）

抗サイトメガロウイルス化学療法剤
バルガンシクロビル塩酸塩製剤

バリキサ®錠450mg
バリキサ®ドライシロップ5000mg

VALIXA® Tablets, Dry syrup

	錠	ドライシロップ
承認番号	21600AMY00142	23000AMX00794
販売開始	2004年11月	2018年12月

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］

1.2 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること。［15.1、15.2.3 参照］

1.3 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること。［9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者［本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。］［7.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］

2.2 バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
有効成分	1錠中 バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg (1錠中 バルガンシクロビルとして450mg)	1瓶、12.0g中 バルガンシクロビル塩酸塩5.51g (1瓶、12.0g中 バルガンシクロビルとして5.00g)
添加剤	クロスポビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400	D-マンニトール、フマル酸、ポビドン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、マルトデキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム末、香料

3.2 製剤の性状

販売名	バリキサ錠450mg					バリキサドライシロップ5000mg	
性状・剤形	淡赤色・フィルムコーティング錠					白色～微黄色の粉末	
	外形					1瓶（12.0g）に精製水91mLを加えて調製した溶液は次のとおり	
	識別コード	VGC450				溶液 性状	無色～黄赤色の澄明な液
	サイズ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	溶液 濃度	バルガンシクロビル50.0mg/mL
		17.0	8.0	7.0	0.62	溶液 液量(1瓶中)	100mL

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

○ 下記におけるサイトメガロウイルス感染症
- **○ 後天性免疫不全症候群**
- **○ 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）**
- **○ 悪性腫瘍**

○ 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

〈ドライシロップ〉

○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

5.2 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5.3 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度8g/dL未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。

〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

5.4 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシピエント陰性等）において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

**6. 用法及び用量

〈サイトメガロウイルス感染症〉

初期治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日2回、食後に経口投与する。

維持治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900mgを超えないこと。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いること。

投与量（mg）

=7×体表面積（m^2）×推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m^2）

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

通常、新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして1回16mg/kgを1日2回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm^3未満）、血小板減少（25,000/mm^3未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少（500～1,000/mm^3）及び血小板減少（25,000～50,000/mm^3）の場合は減量すること。［1.1、2.1、8.3、11.1.1 参照］

**7.2 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、本剤投与にあたっては血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに注意すること。参考までに、投与量の調整に関し、成人における外国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。［9.2、9.7.4、9.8、16.6.1 参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサ錠450mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回450mgを1日おき（2日に1回）
10～24	1回450mgを1日おき（2日に1回）	1回450mgを週2回

クレアチニンクリアランス（mL/min）	バリキサドライシロップ5000mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≧60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回225mgを1日1回
10～24	1回225mgを1日1回	1回125mgを1日1回
＜10	1回200mgを週3回透析後	1回100mgを週3回透析後

推定クレアチニンクリアランスは血清クレアチニン値を用い以下の式で算出すること。

$$男性の場合=\frac{(140-年齢[年])\times(体重[kg])}{(72)\times(血清クレアチニン値[mg/dL])}$$

女性の場合=0.85×男性の値

〈サイトメガロウイルス感染症〉

7.3 初期治療について、21日間を超える本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので、21日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。［17.1.1 参照］

7.4 サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。

7.5 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行い、不必要な長期投与は避けること。

7.6 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。

〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

7.7 移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では200日まで、腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とすること[1)]。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**7.8 投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、非臨床試験において発がん性が報告されている点を考慮し、本剤の投与期間は6ヵ月を目安とすること。［15.2.1、15.2.2、17.1.3 参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。

8.2 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。［16.1.2 参照］

8.3 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。［1.1、2.1、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］

8.4 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。［11.1.3 参照］

8.5 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

8.6 サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**8.7 本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者

本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1 参照］

9.1.2 血小板減少（25,000/mm^3以上100,000/mm^3未満）のある患者

本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。［1.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］

9.1.3 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことのある患者

精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。［7.2、9.7.4、16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

*9.4.1 妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。［1.3、9.5、15.2.1 参照］

*9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導すること。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、マ

ウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。[1.3、15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。[1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照]

9.6 授乳婦

投与期間中は授乳しないことが望ましい。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（マウス）において発がん性が認められている。[1.3、15.2.2 参照]

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性があることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[1.3、15.2.1、15.2.2 参照]

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉

9.7.2 低出生体重児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

9.7.3 副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること[2)]。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

＊＊9.7.4 腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、9.2、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるので、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラスタチンナトリウム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤 ジアフェニルスルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 ドキソルビシン塩酸塩 ヒドロキシカルバミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジンイセチオン酸塩 核酸誘導体等	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC_{max}に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC_{min}が12%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	機序は不明である。
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿細管での分泌が競合する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸 モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿細管での分泌が競合する。
免疫抑制剤 プレドニゾロン タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 白血球減少（6.4%注1））、**骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少**（いずれも5%未満注1））
投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。［1.1、2.1、7.1、8.3、9.1.1、9.1.2 参照］

11.1.2 血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（5%未満注1））
［1.1、2.1、8.3、9.1.2 参照］

11.1.3 腎不全（頻度不明注2））
［8.4 参照］

11.1.4 膵炎（5%未満注1））

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明注2））

11.1.6 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越（いずれも5%未満注1））、**昏睡**（頻度不明注2））

11.1.7 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（5%未満注1））

11.2 その他の副作用

	5%未満注1)	頻度不明注2)
血液		低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症(lymphadenopathy)、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器		不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頻脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽	湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、便秘、便失禁
精神神経系		頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロヌス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST上昇・ALT上昇・ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害、黄疸	肝炎、胆管炎
筋・骨格系	CK上昇	関節痛、両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎

注1）副作用の発現頻度は、有害事象に基づく発現頻度及び製造販売後調査の結果を含む。

注2）頻度不明の副作用は、本剤の外国の安全性情報又はガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく（いずれの安全性情報も有害事象及び製造販売後調査の結果を含む）。

13. 過量投与

13.1 症状

推奨用量の少なくとも10倍以上の用量を数日間投与された腎障害（クレアチニンクリアランス低下）のある患者で、致命的な骨髄抑制（骨髄無形成）がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。

13.2 処置

血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠〉

14.1.1 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉砕しないこと。

〈ドライシロップ〉

14.1.2 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

14.1.3 溶液を調製してから患者へ交付すること。

14.1.4 溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mLの精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。

14.2 薬剤交付時の注意

〈ドライシロップ〉

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

・調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、調製後49日以内に使用すること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された非無作為化非盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のためバルガンシクロビルを最長200日間投与された成人の腎移植患者（24例）では、非投与患者（14例）と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了6ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者（20例）の精子濃度は非投与患者（10例）と同程度まで回復した。[1.2、15.2.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる。[1.3、7.8、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7.1 参照]

15.2.2 がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに18ヵ月経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。[1.3、7.8、9.6、9.7.1 参照]

15.2.3 精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。[1.2、15.1 参照]

15.2.4 胎盤通過性：ex vivoヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1～10μg/mLにおいて、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。[9.5 参照]

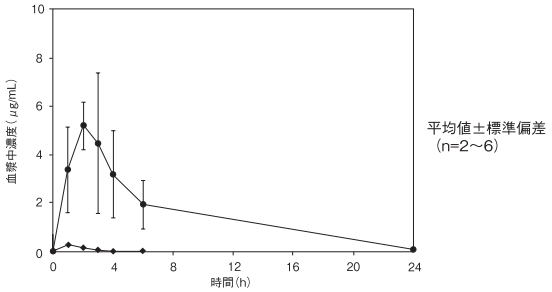
15.2.5 ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は10μmol/L以上であらわれており、アシクロビル（ID_{50}≧100μmol/L）より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン（ID_{50}=1～10μmol/L）より弱かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における成績

バルガンシクロビルを初期治療期間（1回900mg、1日2回）または維持治療期間（1回900mg、1日1回）に反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに代謝された。



（◆：バルガンシクロビル、●：ガンシクロビル）

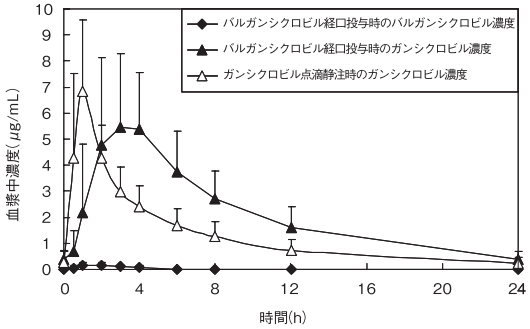
薬物動態パラメータ				
	初期治療期間		維持治療期間	
投与量	1回900mg 1日2回		1回900mg 1日1回	
測定対象	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ガンシクロビル
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg・h/mL）	0.492※※	32.3※※	0.427±0.0981	19.9±6.41
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	－	－	0.494※※	31.2±18.5
C_{max}（μg/mL）	0.261※※	8.06※※	0.281±0.0717	6.03±2.31
消失半減期（h）	－	2.73※	－	2.95±0.438

－：算出せず

※：n=1、※※：平均値（n=2）、その他は平均値±標準偏差（n=6）で示す。

16.1.2 臓器移植患者における成績

移植（造血幹細胞、肝、腎移植）後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビルを反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず、速やかに活性代謝物であるガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、$AUC_{0\text{-}24h}$はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。[8.2 参照]



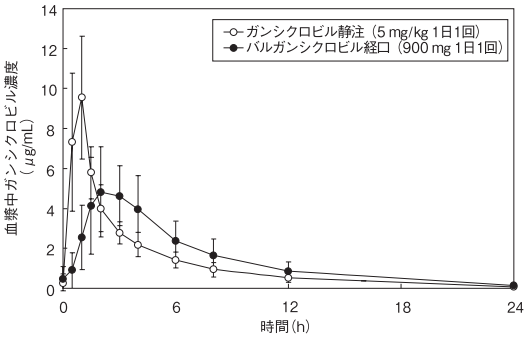
移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル（900mg）を反復経口投与又はガンシクロビル（5mg/kg）を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移（推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を450mg（バルガンシクロビル）と2.5mg/kg（ガンシクロビル）に調整した腎移植患者を含む）

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）			
	バルガンシクロビル経口投与		ガンシクロビル静脈内投与
	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	ガンシクロビル
投与量	900（又は450）mg 1日1回		5（又は2.5）mg/kg 1日1回
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	0.520±0.258	51.1±18.4	32.4±11.5
C_{max}（μg/mL）	0.206±0.121	6.74±2.58	7.17±2.75
生物学的利用率（%）	－	69±14	－

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）			
	バルガンシクロビル経口投与		ガンシクロビル静脈内投与
	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	ガンシクロビル
投与量	900（又は450）mg 1日1回		5（又は2.5）mg/kg 1日1回
消失半減期（h）	−	5.13±1.12	5.16±1.31

16.1.3 HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人における成績

バルガンシクロビル900mgを経口投与した時、血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、そのAUC$_{0\text{-}24h}$及びC$_{max}$は血漿中ガンシクロビルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロビル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC$_{0\text{-}24h}$はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC$_{0\text{-}24h}$と同程度であったが、C$_{max}$はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった（外国人のデータ）。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロビルを反復経口投与又はガンシクロビルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロビルの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
	バルガンシクロビル経口投与	ガンシクロビル静脈内投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5mg/kg 1日1回
AUC$_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	29.1±9.7	26.5±5.9
C$_{max}$（μg/mL）	5.61±1.52	9.46±2.02
生物学的利用率（%）	59.4±6.1	−
消失半減期（h）	4.08±0.76	3.81±0.71
腎クリアランス（mL/min/kg）	3.21±0.75	2.99±0.67

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与した時の薬物動態パラメータ（複数試験結果）

16.1.4 腎移植患者を対象とした成績

バリキサドライシロップ5000mg又は同錠450mgをバルガンシクロビルとして900mg、1日1回2日間反復経口投与した時の薬物動態を評価した。その結果、錠剤に対するドライシロップのガンシクロビルのAUC$_{0\text{-}t}$及びC$_{max}$の最小二乗幾何平均の比［90%信頼区間］は、それぞれ1.00［0.96, 1.04］及び0.95［0.89, 1.01］であった[3]（外国人のデータ）。

＊＊16.1.5 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした成績

日本人患者（23例）に、バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回反復経口投与した時の投与6週目（投与後90分）の血漿中ガンシクロビル濃度（平均値±標準偏差）は、4.59±1.31μg/mLであった[4]。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビル900mgを食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった（外国人のデータ）。

16.2.2 用量比例性

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビルを食後に経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450～2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した[5]（外国人のデータ）。

16.2.3 食事の影響

バルガンシクロビルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC及びC$_{max}$は、空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった[5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

ガンシクロビルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は0.680±0.161L/kgであった。ガンシクロビルの血漿蛋白結合率は0.5～51μg/mLの濃度範囲において1～2%であった（外国人のデータ）。

16.4 代謝

血漿中には主にガンシクロビルとして存在し、バルガンシクロビルは僅かに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはガンシクロビル以外の代謝物は検出されなかった。^{14}C-ガンシクロビルを単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1～2%程度であった（外国人のデータ）。

16.5 排泄

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体ろ過及び尿細管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与されたガンシクロビルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ3.07±0.64mL/min/kg及び2.99±0.67mL/min/kgであり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス70mL/min以下）にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に伴ってガンシクロビルの血漿からの消失は遅延し、AUCは増加した。クレアチニンクリアランスとガンシクロビルの経口クリアランスとの間に相関が認められ、患者の腎機能に対応する本剤（錠剤）の減量の目安を算出した。血液透析により血漿中に存在するガンシクロビルの約50%が除去された。なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ドライシロップの投与を行うこと[6]（外国人のデータ）。［7.2、9.2、9.7.4 参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min）	例数	ガンシクロビルの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
		経口クリアランス（mL/min）	AUC$_{0\text{-}t}$[a]（μg・h/mL）	消失半減期（h）
51～70	6	249±99	49.5±22.4	4.85±1.4
21～50	6	136±64	91.9±43.9	10.2±4.4
11～20	6	45±11	223±46	21.8±5.2
≦10	6	12.8±8	366±66	67.5±34

a）最終測定可能時点までのAUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 吸収過程における薬物相互作用

バルガンシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター（PEPT1）の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロビル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バルガンシクロビルの小腸透過係数に対するバラシクロビル、シクロスポリン、オメプラゾール、ネルフィナビル及びミコフェノール酸 モフェチルの影響は認められなかった。

これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロビルと併用投与した時の相互作用は不明である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈エイズにおけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.1 本剤の外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者において実施され、ガンシクロビルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

(1) 初期治療

外国において、新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断されたHIV陽性患者160例を対象とし、本剤を経口投与した群（900mgを1日2回3週間、その後900mgを1日1回1週間投与、80例）とガンシクロビルを静脈内投与した群（5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例）との比較試験が実施された。投与4週後までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロビル投与群でそれぞれ、9.9%（7/71例）及び10.0%（7/70例）でほぼ同率であった[7]。［7.3 参照］

(2) 維持治療

・上記の4週間の治療（初期治療3週間、その後維持治療1週間）に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持治療に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で226日（中央値160日）、初期治療でガンシクロビルを静脈内投与された群で219日（中央値125日）であった[7]。

・外国において、最低4週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていたHIV陽性患者212例に本剤900mgを1日1回経口投与したオープン試験が実施された。試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は17%（36/212例）であった[8]。

〈臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.2 国内において実施された移植後サイトメガロウイルス感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少した（下表参照）。

有害事象の発現頻度は、肝機能異常10.5%（4/38例）、汎血球減少症5.3%（2/38例）、好中球数減少5.3%（2/38例）、白血球数減少5.3%（2/38例）、倦怠感5.3%（2/38例）、腎機能異常5.3%（2/38例）であった。

適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期8日目	9	2.0	0	19
	初期15日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期8日目	19	2.0	0	4116
	初期15日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期8日目	9	0.0	0	11
	初期15日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

CMV抗原陽性細胞数の推移（初期治療期間）

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**17.1.3 国内医師主導治験（非盲検単群試験）において、生後21日以内に尿中にサイトメガロウイルスが検出された2ヵ月齢以内の中枢神経障害を有する症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者24例を対象に、バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回、6ヵ月間経口投与した。

主要評価項目の投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量（中央値）は-246.0IU/mL（95%信頼区間：-905.0～-35.0IU/mL）（p＜0.0001）であった。副次評価項目の投与6ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化が「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の患者の割合は100.0%（24/24例）（95%信頼区間：86.2～100.0%）であった。

副作用の発現頻度は、好中球数減少33.3%（8/24例）、好中球減少症8.3%（2/24例）、貧血4.2%（1/24例）であった[9]。［7.8 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのL-バリンエステル（プロドラッグ）であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高いAUCが得られる。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）にリン酸化されてガンシクロビル一リン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルスDNAポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸（dGTP）の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸がDNAに取り込まれ、ウイルスDNAの延長を停止又は制限することによってDNA鎖の複製を阻害する[10)～12)]。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ヒトサイトメガロウイルスの標準株（AD169, Towne, Major, BT1943, Davis）に対するin vitroにおけるガンシクロビルのIC_{50}値は、0.4～7.0 μmol/Lであった。また、臨床分離株（後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株）に対するin vitroでのガンシクロビルのIC_{50}値は、0.08～14 μmol/Lであった[13)、15)～18)]。

18.2.2 マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後6時間目より、1～50mg/kgを1日2回、5日間皮下投与した実験では、ガンシクロビル投与群の生存率は25mg/kg以上の用量で75%以上であったが、対照（生理食塩液）群では10%であった[14]。

18.3 薬剤耐性

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ（UL97）遺伝子又はウイルスDNAポリメラーゼ（UL54）遺伝子の変異がみられる。UL97遺伝子が変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子が変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。

サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者にバルガンシクロビルが投与され、148例の患者から分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、3、6、12、18ヵ月後のUL97耐性変異体の発現率は、それぞれ2.2%、6.5%、12.8%及び15.3%であった。

固形臓器移植患者に移植後10日以内から100日までバルガンシクロビルが経口投与され、移植後100日目に採血できた198例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析を実施した結果、UL97耐性変異体は検出されなかった。また、移植後12ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者55名についても、UL97耐性変異体は検出されなかった[19)～24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：バルガンシクロビル塩酸塩
（Valganciclovir Hydrochloride）

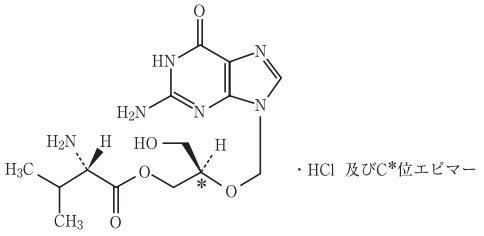
化学名：(2*RS*)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl) methoxy]-3-hydroxypropyl(2*S*)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride

分子式：$C_{14}H_{22}N_6O_5$・HCl

分子量：390.82

性　状：白色～黄白色の粉末である。水、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。0.001mol/L塩酸試液に溶ける。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの容器のキャップの開け方

キャップを瓶本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

〈錠〉

20.2 バリキサ錠450mgの開封後の保存方法

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈バリキサ錠450mg〉

60錠［ボトル（バラ）］

〈バリキサドライシロップ5000mg〉

12.0g［瓶］

23. 主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩（サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制（成人））
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩（サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防）
3）田辺三菱製薬（株）：バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの生物学的同等性（社内資料）
4）田辺三菱製薬（株）：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験の薬物動態（社内資料）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
5）Brown F, et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37（2）：167-176
6）Czock D, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002；72（2）：142-150
7）Martin DF, et al.：N Engl J Med. 2002；346（15）：1119-1126
8）Lalezari J, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2002；30（4）：392-400
9）田辺三菱製薬（株）：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験（社内資料）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.3.2.1、CTD 2.7.4.2.1）
10）Ashton WT, et al.：Biochem Biophys Res Commun. 1982；108（4）：1716-1721
11）Smee DF, et al.：Mol Cell Biochem. 1985；69（1）：75-81
12）Mar EC, et al.：J Virol. 1985；53（3）：776-780
13）Cheng YC, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80（9）：2767-2770
14）Freitas VR, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1985；28（2）：240-245
15）Plotkin SA, et al.：J Infect Dis. 1985；152（4）：833-834
16）Field AK, et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1983；80（13）：4139-4143
17）Smith KO, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1982；22（1）：55-61
18）Tocci MJ, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1984；25（2）：247-252
19）Tatarowicz WA, et al.：J Infect Dis. 1992；166（4）：904-907
20）Smith IL, et al.：J Infect Dis. 1997；176（1）：69-77
21）Erice A, et al.：J Infect Dis. 1997；175（5）：1087-1092
22）Jabs DA, et al.：J Infect Dis. 2001；183（2）：333-337
23）Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2001；184（12）：1598-1602
24）Boivin G, et al.：J Infect Dis. 2004；189（9）：1615-1618

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

202x 年 x 月改訂（第 x 版）
2023 年 8 月改訂（第 3 版）
貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	23000AMX00455000
販売開始	2018年5月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

レテルモビル錠

プレバイミス®錠240 mg

PREVYMIS® Tablets 240 mg

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

MSD

1. 警告
〈同種造血幹細胞移植〉
同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	プレバイミス®錠240 mg
有効成分	レテルモビル
1錠中の分量	240 mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名		プレバイミス®錠240 mg
剤形・色調		楕円形・フィルムコーティング錠・黄色
外形	表面	長径：16.5 mm 短径：8.5 mm
	裏面	
	側面	厚さ：5.2 mm
重量		約618 mg
識別コード		591

4. 効能又は効果
下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
○同種造血幹細胞移植
○臓器移植

5. 効能又は効果に関連する注意
〈臓器移植〉
腎移植以外の臓器移植患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

6. 用法及び用量
通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。
7.2 サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。［17.1.1-17.1.4 参照］

Confidential

〈同種造血幹細胞移植〉

7.3 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後 28 日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までを目安とすること。［17.1.1、17.1.2 参照］

〈臓器移植〉

7.4 移植後早期より投与を開始し、投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までを目安とすること。ただし、レテルモビルは主に肝を介して消失するため、移植後に肝機能が安定しない場合、血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、投与可否を慎重に判断すること。［9.3.1、16.6.2、17.1.3、17.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者

レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（シクロスポリン併用下での 240 mg 経口投与）のそれぞれ 18 倍及び 2.8 倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の 3.7 倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている [1]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/3（OATP1B1/3）、P-糖蛋白（P-gp）及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1/3（UGT1A1/3）の基質である。レテルモビルは CYP3A の時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白（BCRP）及び OATP1B1/3 の阻害作用を有する。また、レテルモビルは CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用を有する可能性がある。［16.7.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ） ［2.2参照］	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン ［2.2参照］	併用により、これら麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等 ［16.7.2参照］	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。
ボリコナゾール ［16.7.2参照］	併用により、ボリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 併用時は、ボリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9及び CYP2C19 が誘導されると考えられる。
CYP2C9又は	併用により、これらの薬	レテルモビルの併用によ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。 ワルファリンとの併用時は、INR を頻繁にモニタリングすること。	り、CYP2C9又は CYP2C19が誘導されると予測される。
リファンピシン ［16.7.2参照］	併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下する。 また、リファンピシンとの併用終了翌日に単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下するので、リファンピシンとの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性がある。	リファンピシンの併用により、P-gp 及び UGT1A1/3が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン ［16.7.2参照］	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。 併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管の BCRP が阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管の BCRP が阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管の BCRP が阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。
シクロスポリン ［16.7.2参照］	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害される。 シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス ［16.7.2参照］	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害される。
エベロリムス ［16.7.3参照］	併用により、エベロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、エベロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、エベロリムスの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	好中球減少症
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	
免疫系障害		過敏症
臨床検査		白血球数減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物試験（ラット）において、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（シクロスポリン併用下での 240 mg 経口投与）の 3 倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量（臨床曝露量のそれぞれ 5.7 倍及び 3.5 倍）まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル 240 mg 注) 及び 480 mg を空腹時単回経口投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す。レテルモビルは、投与後 2.25～3.00 時間で最高血漿中濃度に到達し、その後、二相性の消失を示した。レテルモビルの $AUC_{0-\infty}$は、用量比を上回る上昇を示した。

表 1　レテルモビルを空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	T_{max}† (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
240 mg注)	6	10,800 (26.6)	61,800 (43.1)	2.25 (1.00-3.00)	9.96 (23.5)
480 mg	6	19,600 (30.0)	180,000 (35.1)	3.00 (3.00-5.00)	9.66 (37.2)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数［%］）
† 中央値（範囲）

また、日本人健康成人女性にレテルモビル 480 mg を反復経口投与した際、AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ 0.97 及び 0.94 であった。

16.1.2 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者 350 例（うち、日本人同種造血幹細胞移植患者 23 例）から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを 480 mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを 240 mg で 1 日 1 回経口投与した際の、レテルモビルの定常状態における AUC_{0-24hr} を表 2 に示す。第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表 2　日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを 480 mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを 240 mg で 1 日 1 回経口投与した際の定常状態における AUC_{0-24hr}

投与方法	AUC_{0-24hr}†（ng・hr/mL）		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数（%）
480 mg経口投与	13	42,390	32.0
シクロスポリン併用240 mg経口投与	7	66,450	19.5

† 日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られた AUC_{0-24hr} のベイズ推定値

16.1.3 腎移植患者

日本人腎移植患者にレテルモビルを 480 mg で 1 日 1 回経口投与した際の定常状態における AUC_{0-24hr} を表 3 に示す。

表 3　日本人腎移植患者にレテルモビルを 480 mg で 1 日 1 回経口投与した際の定常状態における AUC_{0-24hr}

投与方法	$AUC_{0\text{-}24hr}$†（ng・hr/mL）		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数（%）
480 mg経口投与	21	156,000	47.3

† 日本人腎移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いたノンコンパートメント解析から得られた $AUC_{0\text{-}24hr}$ の推定値

また、外国人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相海外試験（002 試験）で得られた曝露量の範囲（$AUC_{0\text{-}24hr}$：14,300～259,000 ng・hr/mL）では、一貫した有効性が示された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析から、日本人を含む健康成人に、レテルモビルを 240 mg [注)] から 480 mg の範囲で投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約 94%と推定された。また、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモビル 480 mg を 1 日 1 回投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約 35%と推定された。

16.2.1 シクロスポリンの影響

日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモビルとシクロスポリンを併用投与した際、レテルモビルの血漿中濃度が上昇した。母集団薬物動態解析から、シクロスポリンとレテルモビル 240 mg を 1 日 1 回併用投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約 85%と推定された。

16.2.2 食事の影響

外国人健康成人女性に、高脂肪・高カロリー食摂取後にレテルモビル 480 mg を単回経口投与した際、空腹時投与と比較して、レテルモビルの C_{max} は約 30%上昇したものの、AUC は変わらなかった。

16.3 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5 L と推定された。

In vitro データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した（98.7%）。レテルモビルの血中と血漿中濃度比（血中／血漿）は 0.56 であり、検討した濃度範囲（0.1～10 mg/L）で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

16.4 代謝

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり（96.6%）、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/1A3 を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84 L/hr と推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の 93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量（6%）はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった（2%未満）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

外国人腎機能障害者を対象とした臨床試験で、レテルモビルを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際、腎機能正常者（推算糸球体濾過量が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）と比較して、レテルモビルの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、中等度（推算糸球体濾過量が 30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害者では約 1.9 倍及び重度（推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）腎機能障害者では約 1.4 倍高かった。

外国人腎移植患者における母集団薬物動態解析から、軽度（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者におけるレテルモビルの AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上の被験者と比較してそれぞれ約 1.1 倍、1.3 倍及び 1.4 倍高かったが、臨床的に意味はないと考えられた。

16.6.2 肝機能障害者

外国人肝機能障害者に、レテルモビルを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、Child-Pugh 分類に基づく中等度（Child-Pugh B）肝機能障害者では約 1.6 倍及び Child-Pugh 分類に基づく重度（Child-Pugh C）肝機能障害者では約 3.8 倍高かった。［7.4、9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

In vitro データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-gp、BCRP、UGT1A1 及び UGT1A3 の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3A の時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8 の可逆的な阻害作用、CYP2B6 の誘導作用を有することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ（BSEP）、多剤耐性関連蛋白（MRP2）、有機アニオントランスポーター（OAT3）及び肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3 の阻害作用を有することが示唆された。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。［10.2 参照］

表 4　レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）（90%信頼区間）	
				AUC	C_{max}
抗真菌薬					
フルコナゾール	400 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
イトラコナゾール	200 mg QD PO	480 mg QD PO	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
抗マイコバクテリア薬					
リファンピシン	600 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	600 mg 単回 IV	480 mg 単回 PO	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	600 mg QD PO†	480 mg QD PO	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	600 mg QD PO（リファンピシン併用終了後24時間）‡	480 mg QD PO	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
免疫抑制薬					
シクロスポリン§	200 mg 単回 PO	240 mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1 g 単回 PO	480 mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5 mg 単回 PO	80 mg BID PO注)	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

外国人のデータ
QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、AUC：単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、1 日 1 回投与の場合は AUC_{0-24hr}、1 日 2 回投与の場合は AUC_{0-12hr}
† 投与後 24 時間の血漿中濃度（$C_{24\,hr}$）の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.14 (0.11, 0.19）であった。
‡ リファンピシン最終投与から 24 時間経過後のリファンピシンがレテルモビルに及ぼす影響を示す。$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.09 (0.06, 0.12)であった。
§ 日本人のデータ

表 5　併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）（90%信頼区間）	
				AUC	C_{max}
CYP3A基質					
ミダゾラム	1 mg 単回 IV	240 mg QD PO注)	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2 mg 単回 PO	240 mg QD PO注)	16	2.25 (2.04, 2.48) †	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp基質					
ジゴキシン	0.5 mg 単回 PO	240 mg BID PO注)	22	0.88 (0.80, 0.96) †	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬					

シクロスポリン	50 mg 単回 PO	240 mg QD PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
ミコフェノール酸 モフェチル	1 g 単回 PO	480 mg QD PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
タクロリムス	5 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
シロリムス	2 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
フルコナゾール	400 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
イトラコナゾール	200 mg QD PO	480 mg QD PO	14	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
ポサコナゾール	300 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
ボリコナゾール	200 mg BID PO	480 mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルバスタチン	20 mg 単回 PO	480 mg QD PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル	0.03 mg EE 単回 PO	480 mg QD PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15 mg LNG 単回 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

外国人のデータ
QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、EE：エチニルエストラジオール、LNG：レボノルゲストレル、AUC：単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、1 日 1 回投与の場合は AUC_{0-24hr}、1 日 2 回投与の場合は AUC_{0-12hr}
† AUC_{0-last} の比

16.7.3 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、CYP3A 基質であるエベロリムス 2 mg を単独投与したときに対し、レテルモビル 480 mg との併用時では、エベロリムスの AUC は 2.5 倍に増加すると推定された [2)]。［10.2 参照］

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして 1 日 1 回 480 mg を経口投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1 日 1 回 240 mg を経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈同種造血幹細胞移植〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）

日本人を含む CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者（無作為化された患者 570 例、うち日本人患者 36 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（001 試験）を実施した。移植日から移植後 28 日までの期間にレテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はプラセボの投与を開始し、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 14 週（約 100 日）まで投与した。主要評価項目である移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染[注 1)]が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた [3)]。

注1) 臨床的に意味のある CMV 感染：CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は臓器障害を伴う CMV 感染症の発症

表 1　第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル群（325例）	プラセボ群（170例）
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合†	37.5%（122/325例）	60.6%（103/170例）
プラセボとの群間差［95.02%信頼区間］‡	-23.5［-32.6, -14.5］	—
p 値‡	< 0.0001	—

† 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。
‡ 群間差の 95.02%信頼区間及び p 値は CMV 感染リスク（高リスク／低リスク）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出（有意水準片側 0.0249）

移植後 24 週までに、レテルモビルの投与を受けた 373 例中 63 例（16.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（7.2%）、下痢（2.4%）、嘔吐（1.9%）であった。［7.2、7.3 参照］

17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）

移植後 14 週（約 100 日）以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者[注2)]（無作為化された患者 220 例、うち日本人患者 16 例）を対象に、レテルモビルの予防投与を移植後 14 週（約 100 日）から移植後 28 週（約 200 日）に延長した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（040 試験）を実施した。移植後約 100 日までレテルモビルによる予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、レテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はプラセボを、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。主要評価項目である移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに臨床的に意味のある CMV 感染[注1)]が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた[4)]。

注1) 臨床的に意味のある CMV 感染 : CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は臓器障害を伴う CMV 感染症の発症

注2) 移植後 14 週（約 100 日）以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する患者として、次の基準を 1 つ以上満たした者が含まれた：血縁ドナーで 3 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、HLA-B 又は HLA-DR）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致がある、HLA 半合致ドナー、非血縁ドナーで 4 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DRB1）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致がある、臍帯血移植、*ex vivo* T 細胞除去移植、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用、アレムツズマブ使用、無作為割付け前 6 週以内に 1 mg/kg/日以上のプレドニゾロン（又は同等の薬剤）の全身投与

表 2　第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル（レテルモビル約200日投与）群（144例）	プラセボ（レテルモビル約100日投与）群（74例）
移植後14週から28週に臨床的に意味のある CMV 感染が認められた被験者の割合†	2.8%（4/144例）	18.9%（14/74例）
プラセボとの群間差［95.02%信頼区間］‡	-16.1［-25.8, -6.4］	—
p 値‡	0.0005	—

† 移植後 14 週から 28 週以内の治験中止例で中止時に CMV 血症が認められた被験者は不成功例とした。
‡ 群間差の 95.02%信頼区間及び p 値は HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出（有意水準片側 0.0249）

移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに、レテルモビルの投与を受けた 144 例中 4 例（2.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（2.1%）、嘔吐（1.4%）であった。［7.2、7.3 参照］

〈臓器移植〉

17.1.3 第Ⅲ相海外試験（002 試験）

CMV 抗体陽性のドナーより移植を受ける CMV 抗体陰性の外国人成人腎移植患者（無作為化された患者 601 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検実薬対照非劣性試験（002 試験）を実施した。移植日から移植後 7 日までの期間にレテルモビル 480 mg[注3)]（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はバルガンシクロビル 900 mg（静脈内投与の場合はガンシクロビル 5 mg/kg）の投与を開始し、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。レテルモビル群の被験者には単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスの予防のためアシクロビルを投与し、バルガンシクロビル群の被験者にはアシクロビルのプラセボを投与した。主要評価項目である移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した被験者の割合は表 3 のとおりであった。10%の非劣性マージンに基づき、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性を示した[5)]。

注3) シクロスポリン非併用時に静脈内投与する場合は、レテルモビル 240 mg 又は 480 mg 投与のいずれかに割り付けられる試験デザインであったが、240 mg で投与された被験者は 1 例であった。本剤の承認用量は 480 mg である（シクロスポリン非併用時）。

表 3　第Ⅲ相海外試験（002 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル群（289例）	バルガンシクロビル群（297例）
移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者†の割合‡	10.4%（30/289例）	11.8%（35/297例）
バルガンシクロビル群との群間差［95%信頼区間］§	-1.4［-6.5, 3.8］	―

† 独立した中央判定委員会で CMV 感染症（臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群）と判定された被験者
‡ 治験中止例は不成功例としない。
§ 群間差の 95%信頼区間は、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法（実施又は未実施）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出

移植後 28 週までに、レテルモビル群で 292 例中 58 例（19.9%）、バルガンシクロビル群で 297 例中 104 例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用（2%以上）は、レテルモビル群で白血球減少症（6.8%）及び好中球減少症（2.1%）、バルガンシクロビル群で白血球減少症（22.9%）、好中球減少症（8.1%）及び白血球数減少（4.0%）であった。［7.2、7.4 参照］

17.1.4 第Ⅲ相国内試験（042 試験）

ドナー又はレシピエントいずれかの CMV 抗体が陽性の日本人成人腎移植患者（22 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、単群非盲検試験（042 試験）を実施した。移植日から移植後 7 日までの期間にレテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）の投与を開始し、1 日 1 回、経口投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した被験者（独立した中央判定委員会で臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群と判定された被験者）の割合は、9.5%（2/21 例）であった。

移植後 28 週までに、レテルモビルの投与を受けた 22 例中 4 例（18.2%）に副作用が認められた。報告された副作用は白血球減少症、下痢、悪心及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 例、4.5%）であった。［7.2、7.4 参照］

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

TQT 試験で、外国人健康成人 38 例を対象に、レテルモビルが QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル 960 mg を単回静脈内投与[注4)]したときの QTcP 間隔（試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差［90%信頼区間］の最大値は、4.93［2.81, 7.05］ms（投与後 1 時間）であった。

注 4) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして 1 日 1 回 480 mg を経口投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1 日 1 回 240 mg を経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要な CMV の DNA ターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的な検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

感染細胞培養系での CMV の臨床分離株（74 株）に対するレテルモビルの EC_{50} 値の範囲は 0.7～6.1 nM であった。

18.3 耐性ウイルス

18.3.1 細胞培養系

CMV の DNA ターミナーゼのサブユニットは CMV 遺伝子の UL51、UL56 及び UL89 領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性の CMV 変異株を分離した。その結果、pUL51（P91S、A95V）、pUL56（C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S）及び pUL89（N320H、D344E）にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換え CMV 変異株の EC_{50} 値は野生株と比較して 1.6～9,300 倍高値を示した。

18.3.2 臨床試験

外国人を対象とした第Ⅱ相試験（020 試験）では、131 例の同種造血幹細胞移植患者に 60、120 又は 240mg のレテルモビル又はプラセボを 1 日 1 回 84 日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた 12 例を対象に、UL56 遺伝子の 231～369 位のアミノ酸配列を中心に DNA シークエンス解析を実施した。60mg 投与群 1 例でレテルモビルに低感受性を示す置換（V236M）が検出された。
同種造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた 50 例を対象に、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。3 例でレテルモビルに低感受性を示す 4 種類の置換が pUL56 に検出された。1 例で C325W 及び R369T が、他の 2 例で各々V236M 及び E237G の置換が検出された。
同種造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止し CMV 血症が認められた 32 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。
外国人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相海外試験（002 試験）では、レテルモビル群のうち CMV 感染症を発症又は早期中止し CMV 血症が認められ検体が得られた 52 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

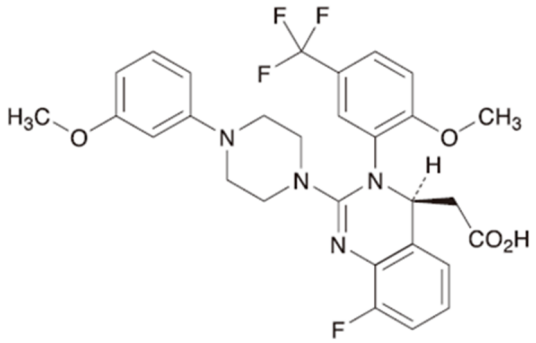
日本人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相国内試験（042 試験）では、レテルモビルの投与を受けた被験者のうち CMV 感染症を発症又は CMV 血症が認められ検体が得られた 4 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

18.4 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示す pUL97 又は pUL54 領域に置換を有する CMV は、レテルモビルに感受性を示した。野生型と比較してガンシクロビルに対する感受性を 2.1 倍低下させる pUL56 E237G 置換を有する遺伝子組換え CMV 株を除き、レテルモビルに対し耐性を示す置換を有する各種遺伝子組換え株は、ホスカルネット及びガンシクロビルに対して感受性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レテルモビル（Letermovir）
化学名：(4*S*)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} acetic acid
分子式：$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$
分子量：572.55
構造式：



性状：白色の粉末である。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14 錠［7 錠（PTP） ×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.6）
2) Menzel K, et al. Clin Transl Sci. 2023; 16: 1039-48.
3) Marty FM, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 2433-44.
4) Russo D, et al. Lancet Haematol. 2024; 11: e127-35.
5) Limaye AP, et al. JAMA. 2023; 330: 33-42.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北 1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD 株式会社
東京都千代田区九段北 1-13-12

202x 年 x 月改訂（第 x 版）
2023年8月改訂（第3版）
貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	23000AMX00456000
販売開始	2018年5月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

レテルモビル注射液

プレバイミス®点滴静注240 mg

PREVYMIS® Intravenous Infusion 240 mg

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

MSD

1. 警告
〈同種造血幹細胞移植〉
同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	プレバイミス®点滴静注240 mg
有効成分	レテルモビル
1バイアル中の分量注)	240 mg/12 mL
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン1800 mg

注) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1バイアル中に250 mg/12.5 mLが過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	プレバイミス®点滴静注240 mg
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明の液 また、製品由来の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。

4. 効能又は効果
下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
○同種造血幹細胞移植
○臓器移植

5. 効能又は効果に関連する注意
〈臓器移植〉
腎移植以外の臓器移植患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

6. 用法及び用量
通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において注射剤の長期投与の経験はなく、注射剤の添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、注射剤の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、経口投与を選択すること。［9.2.1 参照］
7.2 サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。［17.1.1-17.1.4 参照］
〈同種造血幹細胞移植〉
7.3 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後 28 日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までを目安とすること。［17.1.1、17.1.2 参照］
〈臓器移植〉

08CG5G

7.4 移植後早期より投与を開始し、投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までを目安とすること。ただし、レテルモビルは主に肝を介して消失するため、移植後に肝機能が安定しない場合、血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、投与可否を慎重に判断すること。［9.3.1、16.6.2、17.1.3、17.1.4 参照］

8. 重要な基本的注意

長期間に亘り点滴静注製剤を継続して使用する場合には、添加剤ヒドロキシプロピル−β−シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。［15.2.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス ＜ 50 mL/min）の腎機能障害のある患者

定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがある。［15.2.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者

レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（480 mg 静脈内投与）のそれぞれ 11 倍及び 1.7 倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の 2.2 倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている[1]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/3（OATP1B1/3）、P-糖蛋白（P-gp）及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1/3（UGT1A1/3）の基質である。レテルモビルは CYP3A の時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白（BCRP）及び OATP1B1/3 の阻害作用を有する。また、レテルモビルは CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用を有する可能性がある。［16.7.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ） ［2.2参照］	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン ［2.2参照］	併用により、これら麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等 ［16.7.2参照］	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
ボリコナゾール ［16.7.2参照］	併用により、ボリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 併用時は、ボリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の	レテルモビルの併用により、CYP2C9及びCYP2C19が誘導されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	状態を十分に観察することが推奨される。	
CYP2C9又は CYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。 ワルファリンとの併用時は、INRを頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される。
リファンピシン ［16.7.2参照］	併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下する。 また、リファンピシンとの併用終了翌日に単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下するので、リファンピシンとの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性がある。	リファンピシンの併用により、P-gp及びUGT1A1/3が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン ［16.7.2参照］	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。 併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。
シクロスポリン ［16.7.2参照］	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。 シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス ［16.7.2参照］	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。
エベロリムス ［16.7.3参照］	併用により、エベロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、エベロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、エベロリムスの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	好中球減少症
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	
免疫系障害		過敏症
臨床検査		白血球数減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前に、変色や不溶性異物がないか、各バイアルを確認すること。本剤は無色澄明の溶液である。また、製品由来の少量の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。バイアル内の溶液に変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められた場合は使用しないこと。バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 480 mg の場合は 2 バイアルから 24 mL を、240 mg の場合は 1 バイアルから 12 mL を採取し、日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液 250 mL の点滴バッグに添加し、振盪せず静かに混和すること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液は使用しないこと。

14.1.3 混和後、本剤の希釈液は無色～黄色澄明の溶液となる。投与前の希釈液に変色や不溶性異物がないか目視により確認すること。変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められる場合には、希釈液を廃棄すること。

14.1.4 希釈液は、室温保存（2～30℃）では 24 時間以内に、冷蔵保存（2～8℃）した場合は 48 時間以内に使用すること。なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる。

14.2 配合変化

本剤は他剤と配合したとき、濁りや不溶性異物が生じることがある。配合適性についてはデータが限られているが、次の薬剤は配合禁忌であり、同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。

主な配合禁忌薬剤：アミオダロン塩酸塩、アムホテリシン B リポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ミダゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 必ず 0.2 μm インラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正荷電ナイロン製）を使用して投与すること。

14.3.2 本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（ラット）において、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（480 mg 静脈内投与）の 3 倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量（臨床曝露量のそれぞれ 3.5 倍及び 2.1 倍）まで精巣への影響は認められなかった。第III相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。

15.2.2 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをラット及びイヌへ静脈内投与すると 50 mg/kg を超える用量で腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化を引き起こすことが報告されている [2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル 240 mg [注)] 及び 480 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す。レテルモビルは、二相性の消失を示した。また、レテルモビルの $AUC_{0-\infty}$は、用量比を上回る上昇を示した。

表 1　レテルモビルを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C_{eoi}† (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
240 mg[注)]	6	18,700 (16.2)	60,800 (20.2)	11.8 (64.0)
480 mg	6	41,000 (21.3)	176,000 (31.9)	10.8 (33.7)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数［%］）

† 静脈内投与終了時の血漿中濃度

また、日本人健康成人女性にレテルモビル 480 mg を反復経口投与した際、AUC_{0-24hr}及び C_{max} の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ 0.97 及び 0.94 であった。

16.1.2 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者 350 例（うち、日本人同種造血幹細胞移植患者 23 例）から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを 480 mg、シクロスポリンを

併用投与する場合はレテルモビルを 240 mg で 1 日 1 回静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における $AUC_{0\text{-}24hr}$ を表 2 に示す。第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表 2　日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを 480 mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを 240 mg で 1 日 1 回静脈内投与した際の定常状態における $AUC_{0\text{-}24hr}$

投与方法	$AUC_{0\text{-}24hr}$†（ng・hr/mL）		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数（%）
480 mg静脈内投与	11	101,200	24.4
シクロスポリン併用 240 mg静脈内投与	6	70,810	16.5

† 日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られた $AUC_{0\text{-}24hr}$ のベイズ推定値

16.3 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5 L と推定された。

In vitro データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した（98.7%）。レテルモビルの血中と血漿中濃度比（血中／血漿）は 0.56 であり、検討した濃度範囲（0.1～10 mg/L）で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

16.4 代謝

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり（96.6%）、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/1A3 を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84 L/hr と推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の 93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量（6%）はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった（2%未満）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

外国人腎機能障害者を対象とした臨床試験で、レテルモビルを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際、腎機能正常者（推算糸球体濾過量が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）と比較して、レテルモビルの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、中等度（推算糸球体濾過量が 30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害者では約 1.9 倍及び重度（推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）腎機能障害者では約 1.4 倍高かった。

外国人腎移植患者における母集団薬物動態解析から、軽度（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者におけるレテルモビルの AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上の被験者と比較してそれぞれ約 1.1 倍、1.3 倍及び 1.4 倍高かったが、臨床的に意味はないと考えられた。

16.6.2 肝機能障害者

外国人肝機能障害者に、レテルモビルを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、Child-Pugh 分類に基づく中等度（Child-Pugh B）肝機能障害者では約 1.6 倍及び Child-Pugh 分類に基づく重度（Child-Pugh C）肝機能障害者では約 3.8 倍高かった。［7.4、9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

In vitro データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-gp、BCRP、UGT1A1 及び UGT1A3 の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3A の時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8 の可逆的な阻害作用、CYP2B6 の誘導作用を有することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ（BSEP）、多剤耐性関連蛋白（MRP2）、有機アニオントランスポーター（OAT3）及び肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3 の阻害作用を有することが示唆された。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。［10.2 参照］

表 3　レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）（90%信頼区間）	
				AUC	C_{max}
抗真菌薬					
フルコナゾール	400 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
イトラコナゾール	200 mg QD PO	480 mg QD PO	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
抗マイコバクテリア薬					
リファンピシン	600 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	600 mg 単回 IV	480 mg 単回 PO	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	600 mg QD PO†	480 mg QD PO	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	600 mg QD PO（リファンピシン併用終了後24時間）‡	480 mg QD PO	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
免疫抑制薬					
シクロスポリン§	200 mg 単回 PO	240 mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1 g 単回 PO	480 mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5 mg 単回 PO	80 mg BID PO注)	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

外国人のデータ

QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、AUC：単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、1 日 1 回投与の場合は AUC_{0-24hr}、1 日 2 回投与の場合は AUC_{0-12hr}

† 投与後 24 時間の血漿中濃度（$C_{24\,hr}$）の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.14 (0.11, 0.19）であった。

‡ リファンピシン最終投与から 24 時間経過後のリファンピシンがレテルモビルに及ぼす影響を示す。$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.09 (0.06, 0.12)であった。

§ 日本人のデータ

表 4　併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比（併用時／非併用時）（90%信頼区間）	
				AUC	C_{max}
CYP3A基質					
ミダゾラム	1 mg 単回 IV	240 mg QD PO[注]	16	1.47 （1.37, 1.58）	1.05 （0.94, 1.17）
	2 mg 単回 PO	240 mg QD PO[注]	16	2.25 （2.04, 2.48）†	1.72 （1.55, 1.92）
P-gp基質					
ジゴキシン	0.5 mg 単回 PO	240 mg BID PO[注]	22	0.88 （0.80, 0.96）†	0.75 （0.63, 0.89）
免疫抑制薬					
シクロスポリン	50 mg 単回 PO	240 mg QD PO	14	1.66 （1.51, 1.82）	1.08 （0.97, 1.19）
ミコフェノール酸モフェチル	1 g 単回 PO	480 mg QD PO	14	1.08 （0.97, 1.20）	0.96 （0.82, 1.12）
タクロリムス	5 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	2.42 （2.04, 2.88）	1.57 （1.32, 1.86）
シロリムス	2 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	3.40 （3.01, 3.85）	2.76 （2.48, 3.06）
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	1.02 （0.87, 1.20）	0.82 （0.71, 0.93）
フルコナゾール	400 mg 単回 PO	480 mg 単回 PO	14	1.03 （0.99, 1.08）	0.95 （0.92, 0.99）
イトラコナゾール	200 mg QD PO	480 mg QD PO	14	0.76 （0.71, 0.81）	0.84 （0.76, 0.92）
ポサコナゾール	300 mg 単回 PO	480 mg QD PO	13	0.98 （0.82, 1.17）	1.11 （0.95, 1.29）
ボリコナゾール	200 mg BID PO	480 mg QD PO	12	0.56 （0.51, 0.62）	0.61 （0.53, 0.71）
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルバスタチン	20 mg 単回 PO	480 mg QD PO	14	3.29 （2.84, 3.82）	2.17 （1.76, 2.67）
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル	0.03 mg EE 単回 PO	480 mg QD PO	22	1.42 （1.32, 1.52）	0.89 （0.83, 0.96）
	0.15 mg LNG 単回 PO		22	1.36 （1.30, 1.43）	0.95 （0.86, 1.04）

外国人のデータ
QD : 1 日 1 回投与、BID : 1 日 2 回投与、IV : 静脈内投与、PO : 経口投与、EE : エチニルエストラジオール、LNG : レボノルゲストレル、AUC : 単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、1 日 1 回投与の場合は AUC_{0-24hr}、1 日 2 回投与の場合は AUC_{0-12hr}
† AUC_{0-last} の比

16.7.3 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、CYP3A 基質であるエベロリムス 2 mg を単独投与したときに対し、レテルモビル 480 mg との併用時では、エベロリムスの AUC は 2.5 倍に増加すると推定された [3)]。［10.2 参照］

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして 1 日 1 回 480 mg を静脈内投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1 日 1 回 240 mg を静脈内投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈同種造血幹細胞移植〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）

日本人を含む CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者（無作為化された患者 570 例、うち日本人患者 36 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（001 試験）を実施した。移植日から移植後 28 日までの期間にレテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はプラセボの投与を開始し、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 14 週（約 100 日）まで投与した。主要評価項目である移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染[注1)]が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた[4)]。

注1) 臨床的に意味のある CMV 感染：CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は臓器障害を伴う CMV 感染症の発症

表 1　第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル群（325例）	プラセボ群（170例）
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合†	37.5%（122/325例）	60.6%（103/170例）
プラセボとの群間差［95.02%信頼区間］‡	-23.5［-32.6, -14.5］	—
p値‡	< 0.0001	—

† 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。
‡ 群間差の 95.02%信頼区間及び p 値は CMV 感染リスク（高リスク／低リスク）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出（有意水準片側 0.0249）

移植後 24 週までに、レテルモビルの投与を受けた 373 例中 63 例（16.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（7.2%）、下痢（2.4%）、嘔吐（1.9%）であった。［7.2、7.3 参照］

17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）

移植後 14 週（約 100 日）以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者[注2)]（無作為化された患者 220 例、うち日本人患者 16 例）を対象に、レテルモビルの予防投与を移植後 14 週（約 100 日）から移植後 28 週（約 200 日）に延長した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（040 試験）を実施した。移植後約 100 日までレテルモビルによる予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、レテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はプラセボを、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。主要評価項目である移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに臨床的に意味のある CMV 感染[注1)]が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた[5)]。

注1) 臨床的に意味のある CMV 感染：CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は臓器障害を伴う CMV 感染症の発症

注2) 移植後 14 週（約 100 日）以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する患者として、次の基準を 1 つ以上満たした者が含まれた：血縁ドナーで 3 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、HLA-B 又は HLA-DR）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致がある、HLA 半合致ドナー、非血縁ドナーで 4 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DRB1）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致がある、臍帯血移植、*ex vivo* T 細胞除去移植、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用、アレムツズマブ使用、無作為割付け前 6 週以内に 1 mg/kg/日以上のプレドニゾロン（又は同等の薬剤）の全身投与

表 2　第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル（レテルモビル約200日投与）群（144例）	プラセボ（レテルモビル約100日投与）群（74例）
移植後14週から28週に臨床的に意味のある CMV 感染が認められた被験者の割合†	2.8%（4/144例）	18.9%（14/74例）
プラセボとの群間差［95.02%信頼区間］‡	-16.1［-25.8, -6.4］	—
p 値‡	0.0005	—

† 移植後 14 週から 28 週以内の治験中止例で中止時に CMV 血症が認められた被験者は不成功例とした。
‡ 群間差の 95.02%信頼区間及び p 値は HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出（有意水準片側 0.0249）

移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに、レテルモビルの投与を受けた 144 例中 4 例（2.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（2.1%）、嘔吐（1.4%）であった。［7.2、7.3 参照］

〈臓器移植〉

17.1.3 第Ⅲ相海外試験（002 試験）

CMV 抗体陽性のドナーより移植を受ける CMV 抗体陰性の外国人成人腎移植患者（無作為化された患者 601 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検実薬対照非劣性試験（002 試験）を実施した。移植日から移植後 7 日までの期間にレテルモビル 480 mg [注3)]（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）又はバルガンシクロビル 900 mg（静脈内投与の場合はガンシクロビル 5 mg/kg）の投与を開始し、1 日 1 回、経口又は静脈内投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。レテルモビル群の被験者には単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスの予防のためアシクロビルを投与し、バルガンシクロビル群の被験者にはアシクロビルのプラセボを投与した。主要評価項目である移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した被験者の割合は表 3 のとおりであった。10%の非劣性マージンに基づき、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性を示した [6)]。

注3) シクロスポリン非併用時に静脈内投与する場合は、レテルモビル 240 mg 又は 480 mg 投与のいずれかに割り付けられる試験デザインであったが、240 mg で投与された被験者は 1 例であった。本剤の承認用量は 480 mg である（シクロスポリン非併用時）。

表 3　第Ⅲ相海外試験（002 試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル群（289例）	バルガンシクロビル群（297例）
移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者†の割合‡	10.4%（30/289例）	11.8%（35/297例）
バルガンシクロビル群との群間差［95%信頼区間］§	-1.4［-6.5, 3.8］	―

† 独立した中央判定委員会で CMV 感染症（臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群）と判定された被験者
‡ 治験中止例は不成功例としない。
§ 群間差の 95%信頼区間は、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法（実施又は未実施）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出

移植後 28 週までに、レテルモビル群で 292 例中 58 例（19.9%）、バルガンシクロビル群で 297 例中 104 例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用（2%以上）は、レテルモビル群で白血球減少症（6.8%）及び好中球減少症（2.1%）、バルガンシクロビル群で白血球減少症（22.9%）、好中球減少症（8.1%）及び白血球数減少（4.0%）であった。［7.2、7.4 参照］

17.1.4 第Ⅲ相国内試験（042 試験）

ドナー又はレシピエントいずれかの CMV 抗体が陽性の日本人成人腎移植患者（22 例）を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、単群非盲検試験（042 試験）を実施した。移植日から移植後 7 日までの期間にレテルモビル 480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg）の投与を開始し、1 日 1 回、経口投与にて、移植後 28 週（約 200 日）まで投与した。移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した被験者（独立した中央判定委員会で臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群と判定された被験者）の割合は、9.5%（2/21 例）であった。

移植後 28 週までに、レテルモビルの投与を受けた 22 例中 4 例（18.2%）に副作用が認められた。報告された副作用は白血球減少症、下痢、悪心及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 例、4.5%）であった。［7.2、7.4 参照］

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

TQT 試験で、外国人健康成人 38 例を対象に、レテルモビルが QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル 960 mg を単回静脈内投与[注4)]したときの QTcP 間隔（試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差［90%信頼区間］の最大値は、4.93［2.81, 7.05］ms（投与後 1 時間）であった。

注 4) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして 1 日 1 回 480 mg を静脈内投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1 日 1 回 240 mg を静脈内投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要な CMV の DNA ターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的な検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

感染細胞培養系での CMV の臨床分離株（74 株）に対するレテルモビルの EC_{50} 値の範囲は 0.7～6.1 nM であった。

18.3 耐性ウイルス

18.3.1 細胞培養系

CMV の DNA ターミナーゼのサブユニットは CMV 遺伝子の UL51、UL56 及び UL89 領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性の CMV 変異株を分離した。その結果、pUL51（P91S、A95V）、pUL56（C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S）及び pUL89（N320H、D344E）にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換え CMV 変異株の EC_{50} 値は野生株と比較して 1.6～9,300 倍高値を示した。

18.3.2 臨床試験

外国人を対象とした第Ⅱ相試験（020 試験）では、131 例の同種造血幹細胞移植患者に 60、120 又は 240mg のレテルモビル

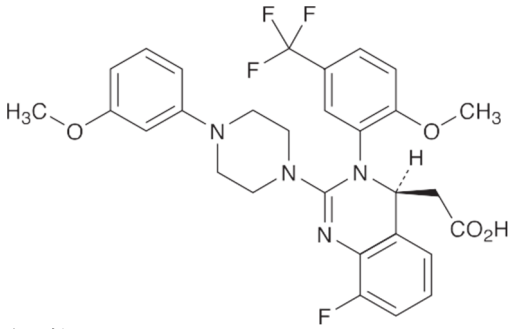
又はプラセボを 1 日 1 回 84 日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた 12 例を対象に、UL56 遺伝子の 231～369 位のアミノ酸配列を中心に DNA シークエンス解析を実施した。60mg 投与群 1 例でレテルモビルに低感受性を示す置換（V236M）が検出された。
同種造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた 50 例を対象に、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。3 例でレテルモビルに低感受性を示す 4 種類の置換が pUL56 に検出された。1 例で C325W 及び R369T が、他の 2 例で各々V236M 及び E237G の置換が検出された。
同種造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（040 試験）では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止し CMV 血症が認められた 32 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。
外国人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相海外試験（002 試験）では、レテルモビル群のうち CMV 感染症を発症又は早期中止し CMV 血症が認められ検体が得られた 52 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。
日本人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相国内試験（042 試験）では、レテルモビルの投与を受けた被験者のうち CMV 感染症を発症又は CMV 血症が認められ検体が得られた 4 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

18.4 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示す pUL97 又は pUL54 領域に置換を有する CMV は、レテルモビルに感受性を示した。野生型と比較してガンシクロビルに対する感受性を 2.1 倍低下させる pUL56 E237G 置換を有する遺伝子組換え CMV 株を除き、レテルモビルに対し耐性を示す置換を有する各種遺伝子組換え株は、ホスカルネット及びガンシクロビルに対して感受性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レテルモビル（Letermovir）
化学名：(4*S*)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} acetic acid
分子式：$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$
分子量：572.55
構造式：



性状：白色の粉末である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル（12 mL） × 10

23. 主要文献

1) 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験（2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.6）
2) Gould S, et al. Food Chem Toxicol. 2005; 43: 1451-9.
3) Menzel K, et al. Clin Transl Sci. 2023; 16: 1039-48.
4) Marty FM, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 2433-44.
5) Russo D, et al. Lancet Haematol. 2024; 11: e127-35.
6) Limaye AP, et al. JAMA. 2023; 330: 33-42.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北 1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北 1-13-12

目次

表一覧
略号及び用語の定義
1.8　添付文書（案）
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠
1.8.2.1　効能又は効果（案）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.2.1　腎移植患者に対するレテルモビルの効果
1.8.2.2.2　臓器移植患者に対するレテルモビルの効果
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠
1.8.3.1　用法及び用量（案）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.2.1　腎移植患者に対するレテルモビルの用法及び用量
1.8.3.2.2　臓器移植患者に対するレテルモビルの用法及び用量
1.8.3.2.3　注射剤におけるレテルモビルの用法及び用量
1.8.3.2.4　用法及び用量のまとめ
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

表一覧

表 1.8.2-1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠（錠剤及び注射剤）
表 1.8.3-1　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠（錠剤及び注射剤共通）
表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donor	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
NC=F	Non-Completer=Failure	非完了例＝無効例
OF	Observed Failure	－
PP	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

<錠剤及び注射剤>

下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 ○同種造血幹細胞移植 ○臓器移植

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

レテルモビルは、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）の DNA ターミナーゼ複合体阻害薬であり、同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における CMV 感染症の発症抑制を適応として本邦で承認されている。本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）での追加効能又は効果は、非日本人腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）において、CMV 感染症に対するレテルモビルの発症抑制効果がバルガンシクロビルに対して非劣性であったこと、及び日本人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）において日本人腎移植患者でも002試験と同様の有効性が示唆されたことに基づき設定した。また、本薬の作用機序及び想定される薬物動態から、腎臓以外の臓器移植患者についても腎移植患者と同様の有効性が期待されることから、臓器移植全般として効能又は効果を設定した。

1.8.2.2.1 腎移植患者に対するレテルモビルの効果

002試験では、CMV 抗体陽性ドナー（D+）から腎移植を受けた CMV 抗体陰性の非日本人の成人レシピエント（R−）を対象に、レテルモビル480 mg（シクロスポリンを併用する場合は240 mg）を1日1回投与した際の有効性を、Full analysis set（FAS）586例（レテルモビル群：289例、バルガンシクロビル群：297例）について評価した[2.5.4.3.1 項]。その結果、主要評価項目である、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は、レテルモビルで10.4%、バルガンシクロビルで11.8%であり、群間差（レテルモビル−バルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性基準（10%以下）を満たし、レテルモビルのバルガンシクロビルに対する非劣性が示された[2.5.4.3.1 項]。また、CMV 感染症の発症の判定を中央判定ではなく、治験担当医師の報告を用いた解析、及び補足解析である FAS における NC=F 法による解析並びに PP における OF 法による解析においても、主要解析と一貫して群間差（レテルモビル−バルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限は10%以下であった [2.7.3.2.1.1 項]。これらの結果からレテルモビルの CMV 感染症の発症抑制における有効性が示された。

042試験では、ドナー（D）又はレシピエント（R）いずれかの CMV 抗体が陽性（D+/R−、D+/R+

又は D−/R+）の日本人腎移植患者を対象にレテルモビル480 mg を1日1回投与した際の有効性を、FAS 21例について評価した[2.5.4.3 項]。その結果、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は9.5%（2/21例）であった。定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）は、移植後28週以内に1例（4.8%）、移植後52週以内に5例（23.8%）にみられた。

042試験の評価例数は限定的であるため解釈には注意が必要であるが、日本人での有効性について検討するため、042試験での D+/R−の部分集団と D+/R−を対象とした試験である002試験の結果を比較した。042試験では全例が生体腎移植であったこと及び002試験で層別因子として規定された強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法を実施した被験者がいなかったことを除き、042試験の D+/R−の部分集団と002試験の被験者背景はおおむね類似していた[2.7.3.3 項]。042試験の D+/R−の部分集団における、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は16.7%であり、002試験のレテルモビル群（10.4%）及びバルガンシクロビル群（11.8%）と大きく変わらなかった。定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）の割合についても、042試験の D+/R−の部分集団では、移植後28週以内が8.3%、移植後52週以内が41.7%であり、002試験のレテルモビル群（移植後28週以内：2.1%、52週以内：31.8%）と傾向として大きく変わらなかった。これらの結果から、日本人腎移植患者においてもレテルモビルは002試験と同様の有効性が期待できると考えられた。

また、R+（D+/R+又は D−/R+）については042試験でのみ評価しており対照群もないが、当該試験において、R+の部分集団では移植後52週以内の CMV 感染症は認められなかったことから、レテルモビルは R+の被験者においても効果を示すことが期待された。

1.8.2.2.2 臓器移植患者に対するレテルモビルの効果

レテルモビルの標的は哺乳類には存在しないウイルスの DNA ターミナーゼ複合体であり、ウイルス DNA の成熟及び一単位長のゲノムのパッケージングを阻害する。このように、レテルモビルは移植臓器そのものではなく、ウイルスに対して作用することから、臓器に関わらず有効性を示すことができると考えられる。002試験の結果から、腎移植患者においてレテルモビルの有効性はバルガンシクロビルに対して非劣性であり、HSCT 及び腎移植という異なる二種類の患者集団で同一用量による有効性を示すことができた。

レテルモビルの薬物動態の観点では、レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きく、肝機能が安定した腎移植患者におけるレテルモビルの薬物動態は、健康被験者と同様であった[2.7.2.3.2.3 項]。したがって、移植後の生理学的パラメータに意味のある変化がみられなければ、他の臓器移植患者におけるレテルモビルの薬物動態は、腎移植患者と同様と予想される。また、002試験の有効性に関する曝露－反応解析の結果、レテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）を1日1回経口投与で得られた曝露量（AUC）の範囲で有効性が示されている[2.7.3.4.1.1 項]。

これらの結果及び本薬の作用機序から、他臓器移植患者においても腎移植患者と同程度の有効性が期待できると考えた。さらに、レテルモビルの組織分布について、動物の移植モデルやヒトでのデータはなく正常な動物での評価ではあるものの、レテルモビルが脳及び脊髄以外の様々な器官及び組織に、速やかにかつ広く分布していること（[1.13.1.3項] 2.6.4.4.1 項）も、移植される臓器の種別を問わずレテルモビルの有効性が期待できることを支持している。

なお、本邦で臓器移植患者での CMV 感染症に対する発症抑制の適応を有し、DNA ポリメラーゼの阻害を作用機序とするバルガンシクロビルにおいても、臓器移植患者に対して同一用量で広く承認が得られている。

さらに、文献報告ではあるが、腎移植を含め肝臓、肺、心臓等の臓器移植患者に対してレテルモビルを予防的に投与した報告がされている。これらの報告はいずれも移植直後からの使用ではなく副作用あるいは耐性変異によるバルガンシクロビルからの切替え例であるものの、レテルモビルの一次予防での有効性が示唆されている[2.5.4.4 項]。

以上のことから、「臓器移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」は本薬の効能又は効果として適切であると考えた。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

今回は一変申請であるため、各項目に関連する使用上の注意（案）は、現在市販されているプレバイミス®点滴静注240 mg 及びプレバイミス®錠240 mg の添付文書を基とし、本一変申請における臨床試験成績に基づき、また、他剤の添付文書を参考に設定した。

表 1.8.2-1 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠（錠剤及び注射剤）

効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
〈臓器移植〉 腎移植以外の臓器移植患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。	腎移植以外の臓器移植を対象とした臨床試験は実施していないことを注意喚起するため。

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

＜錠剤＞

通常、成人にはレテルモビルとして480 mg を1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg を1日1回経口投与する。

＜注射剤＞

通常、成人にはレテルモビルとして480 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

レテルモビルの予定臨床用法・用量は、海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）の有効性及び安全性の結果並びに曝露－反応解析に基づき設定した。

1.8.3.2.1　腎移植患者に対するレテルモビルの用法及び用量

CMV の DNA ターミナーゼ複合体を標的とするレテルモビルの作用機序を考慮すると、レテルモビルは移植臓器に関わらず有効性及び安全性を示すことができると考えた。このことから、日本人を含む HSCT 患者を対象に実施したレテルモビルの国際共同第Ⅲ相試験（001試験）にて検証されており、HSCT 患者に対する CMV 感染症の発症抑制の用法及び用量として承認されたレテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用する場合は240 mg）の1日1回経口又は静脈内投与は、腎移植を含む臓器移植患者においても同様に有効で適切であることが予想された。このことから、海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）では、本用法及び用量を用いて腎移植患者における有効性及び安全性を検証した。なお、002試験では、001試験においてシクロスポリン非併用時のレテルモビル480 mg の静脈内投与は、他の投与に比べ曝露量（定常状態における AUC の中央値）が高かったことから、シクロスポリン非併用時の静脈内投与の用量としてレテルモビル240 mg も設定したが、静脈内投与を受けた症例が3例（レテルモビル240 mg 投与：1例、レテルモビル480 mg 投与：2例）のみであったことから、異なる用量での評価はできなかった。042試験では、目標症例数が少ないこと、腎移植患者で注射剤の投与を受ける患者は限られていると予想されたことから、当該用量は設定せず、シクロスポリン非併用時に静脈内投与する際には、全例にレテルモビル480 mg を投与することとした。

[1.8.2.2.1項]に示したとおり、002試験では、HSCT 患者で有効性が示された本用法及び用量を非日本人腎移植患者に投与した際、主要評価項目である移植後52週以内の中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合において、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性を示

した。042試験でも、本用法及び用量を日本人腎移植患者に投与した際、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は9.5%（2/21例）であった。また、042試験の D+/R−の部分集団での割合（16.7%）は D+/R−の被験者を対象とした002試験のレテルモビル群（10.4%）と大きく異なるものではなかったことから[2.5.4.3.1 項]、日本人腎移植患者において、002試験と同様に CMV 感染症の発症抑制におけるレテルモビルの有効性が示唆された。R+の腎移植患者での評価は042試験でのみ実施したが、移植後28週及び52週のいずれの時点においても CMV に関連する事象は認められず、D+/R−と同様に有効であると考えられる[2.5.4.3.1 項] [2.5.4.3.2 項]。

002試験の有効性に関する曝露－反応解析の結果、レテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用する場合はレテルモビル240 mg）の1日1回経口投与で得られた曝露量（AUC）の範囲での有効性が示された。得られた曝露量の範囲で曝露量を四分位区分ごとに評価した結果、有効性の主要評価項目（移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合）とレテルモビルの曝露量に明らかな関連は認められなかった[2.7.3.4.1.1 項]。また、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間及び移植後28週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合についても、レテルモビルの曝露量との明らかな関連は認められなかった[2.7.3.4.1.1 項]。

042試験ではシクロスポリンを併用投与した日本人腎移植患者はいなかったものの、母集団 PK 解析により、002試験における非日本人腎移植患者に対してレテルモビル240 mg をシクロスポリンと併用して経口投与した際の曝露量のベイズ推定値を踏まえると[2.7.2.3.1.1 項]、現行のシクロスポリン併用時のレテルモビル240 mg への減量は腎移植患者でも支持されるものであった。

002試験の安全性評価の結果、腎移植患者におけるレテルモビルの忍容性は良好であった[2.5.5.2 項]。002試験では対照薬であるバルガンシクロビルに比較して、レテルモビル投与後の白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合が有意に低く、副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も低かった。042試験においても、レテルモビルの忍容性は良好であり、安全性に関する新たな懸念は報告されなかった。これらの結果から、本用法及び用量の忍容性は良好であると考えられた。

1.8.3.2.2 臓器移植患者に対するレテルモビルの用法及び用量

[1.8.2.2.1項]に示したとおり、腎移植患者を対象とした002試験において、レテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用する場合はレテルモビル240 mg）の1日1回経口投与は、バルガンシクロビルに対して非劣性であることが示され、042試験の結果から、日本人腎移植患者においてもレテルモビル480 mg の1日1回経口投与は、002試験と同様の有効性が示唆された。本薬はウイルスの DNA ターミナーゼ複合体を標的とすること等から、臓器に関わらず有効性を示すことができると考えられ、本用法及び用量は移植臓器によらず有効であると考えられた。同様に、本薬はウイルス特異的に存在する DNA ターミナーゼ複合体を標的とすることから、作用機序由来の安全性上の懸念が生じる可能性は低く、移植臓器にかかわらず安全に使用できると考えられた。腎移植患

者を対象とした002試験及び042試験の結果から、本用法及び用量の忍容性が示されている。さらに、文献からの報告ではあるが、腎移植を含め肝臓、肺、心臓等の臓器移植患者におけるレテルモビルを予防的に投与した報告ではレテルモビルの安全性に関する新たな懸念は報告されなかった[2.7.4.7 項]。

腎臓以外の臓器（肝臓を含む）移植患者におけるレテルモビルの薬物動態データは得られていない。レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きく、肝機能が安定した腎移植患者のレテルモビルの薬物動態は、健康被験者と同様であった[2.7.2.3.2.3 項]。したがって、移植後の生理学的パラメータに意味のある変化（重度の肝機能障害等）がみられない限り、他の臓器移植患者におけるレテルモビルの薬物動態は、腎移植患者と同様と予想されることから、臓器移植患者においても腎移植患者と同様の有効性及び安全性が期待される。重度の肝機能障害を有する場合にレテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、肝移植患者では、肝機能を考慮してレテルモビルの開始時期を決定することが推奨されるが、肝機能は、肝移植後早期に回復することが報告されており[5.4: 502] [5.4: 518]、肝機能を考慮しつつ投与することで、肝移植患者でも他の臓器移植患者同様に、本薬が有用である可能性がある。

本邦で臓器移植患者での CMV 感染症に対する発症抑制の適応を有するバルガンシクロビルでは、幅広く臓器移植患者に対して同一用量での承認が得られている。また、臓器移植患者は CMV 以外にも様々な感染症のリスクを有し、CMV 以外のヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル等）や、ニューモシスチス肺炎に対する ST 合剤などの予防的投与が行われている。これら薬剤の適応症は HSCT に限られているものが多いものの、ガイドライン等では移植種別に関係なく使用が推奨されており、移植別の投与量に関する規定もない[5.4: 504] [5.4: 509]。このようなことからも、腎移植以外の臓器移植患者においても本薬を腎移植患者と同一用量で使用することは妥当であると考えられる。

1.8.3.2.3 注射剤におけるレテルモビルの用法及び用量

腎移植患者での静脈内投与例は、002試験の3例のみであり、いずれの被験者も投与期間は3日以内と短いため有効性及び安全性の評価は困難であった[表2.7.4-4]。しかしながら当該用法及び用量での静脈内投与の有効性及び安全性は、HSCT 患者を対象とする001試験をはじめとする、これまでの臨床試験で確認されており、また日本人腎移植患者での静脈内投与時の曝露量は、HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量と同程度と考えられる[2.7.2.1.3 項]。これらのことから、腎移植患者に対するレテルモビルの静脈内投与は支持されるものであった[2.7.2.1.3 項]。

腎臓以外の移植患者でのレテルモビルの薬物動態は、移植臓器に関わらず腎移植患者と同様と考えられ、腎臓以外の臓器移植においても静脈内投与での曝露量は、忍容性が確認されている HSCT 患者での曝露と同程度と予想され、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲内であると予測されることから、忍容性は良好であると考えられる。

1.8.3.2.4 用法及び用量のまとめ

以上、これまでに得られているデータに基づき総合的に判断すると、錠剤及び注射剤における本用法・用量は、臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対して適切な用法・用量であると考えた。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

表 1.8.3-1 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠（錠剤及び注射剤共通）

用法及び用量に関連する注意（案）		設定根拠
効能共通	7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。（注射剤のみ以下、省略）	現行添付文書と同様（効能共通であるため、下線部分を記載整備）。
	7.2 サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。［17.1.1-17.1.4参照］	7.2項を新設し、効能共通の注意として記載した。
同種造血幹細胞移植	7.3 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後200日目までを目安とすること。［17.1.1、17.1.2参照］	効能共通としての記載は7.2項に移動し、同種造血幹細胞移植に対する内容（現行添付文書からの変更なし）のみとした。
臓器移植	7.4 移植後早期より投与を開始し、投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後200日目までを目安とすること。ただし、レテルモビルは主に肝を介して消失するため、移植後に肝機能が安定しない場合、血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、投与可否を慎重に判断すること。［9.3.1、16.6.2、17.1.3、17.1.4 参照］	臓器移植患者に対するレテルモビルの投与期間は、002試験及び042試験において移植後7日以内に投与を開始し28週（約200日）まで投与したことから設定した。CMV 感染症の発症リスクが患者によって異なることから、投与期間は、発症リスクを考慮して決定することとした。 また、レテルモビルは主に肝を介して消失するため、移植後に肝機能が安定しない場合、血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、投与可否を慎重に判断することとした。

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意(案)のうち、今回の一変申請に伴い変更が生じる項目及びその設定根拠を[表1.8.4-1]に示す。

錠剤及び注射剤には共通部分が多いため、まとめて記載する。なお、既承認添付文書からの追記・改訂箇所を下線で示した。また、既承認添付文書から使用上の注意（案）の変更がない場合に、その設定根拠は「変更なし。」とした。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	〈同種造血幹細胞移植〉 同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。	該当する適応症を明確にするため追記した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.3 肝機能障害患者	9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者 レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.2参照］	参照先の番号を追記した。
9.5 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。 （錠剤） 妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240 mg 経口投与）のそれぞれ18倍及び2.8倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の3.7倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。［9.4 参照］ （注射剤） 妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（480 mg 静脈内投与）のそれぞれ11倍及び1.7倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。［9.4 参照］	基準とするデータを明確にするため追記した。
10. 相互作用	レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド1B1/3（OATP1B1/3）、P-糖蛋白（P-gp）及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1A1/3（UGT1A1/3）の基質である。レテルモビルは CYP3A の時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白（BCRP）及び OATP1B1/3	変更なし。

<table>
<tr><th></th><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>の阻害作用を有する。また、レテルモビルはCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。［16.7.1 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>略</td><td>略</td><td>略</td></tr>
<tr><td>エベロリムス［16.7.3 参照］</td><td>併用により、エベロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。
レテルモビルとの併用時及び中止時には、エベロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、エベロリムスの用量を調節すること。</td><td>レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。</td></tr>
</table></td><td>エベロリムスは、日本では臓器移植患者で併用される可能性が高く、明確に注意喚起を行う必要があると考えたため追加した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用</td><td>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>変更なし。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用</td><td><table>
<tr><th></th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>白血球減少症</td><td>好中球減少症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>白血球数減少</td></tr>
</table></td><td>HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001試験及び040試験）並びに腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）を併合して発現割合を算出した。
1%以上の副作用及び医学的に重要と考えられた副作用を記載した。
既承認添付文書と比較して、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少が追加され、悪心の発現割合が5%から1%以上5%未満に変更された。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>15.2 非臨床試験に基づく情報</td><td>（錠剤）
動物試験（ラット）において、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240 mg 経口投与）の3倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量（臨床曝露量のそれぞれ5.7倍及び3.5倍）まで精巣への影響は認められなかった。第III相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。</td><td>基準とするデータを明確にするため追記した。</td></tr>
</table>

	使用上の注意（案）	設定根拠
	（注射剤） 15.2.1 動物試験（ラット）において、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（480 mg 静脈内投与）の3倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量（臨床曝露量のそれぞれ3.5倍及び2.1倍）まで精巣への影響は認められなかった。第III相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。	

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書
1.9.1　一般的名称（JAN）
1.9.2　国際一般名（INN）

1.9　一般的名称に係る文書

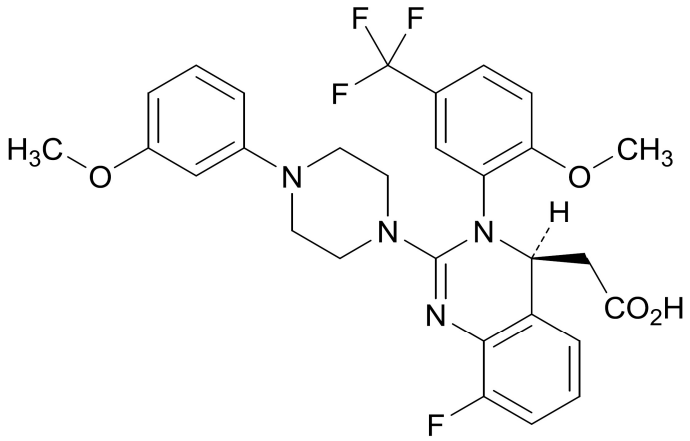
1.9.1　一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）及び化学構造式は、平成28年8月5日付薬生薬審発0805第3号により通知された（登録番号27-4-B7）。

【JAN（日本名）】　レテルモビル
【JAN（英　名）】　Letermovir

【化学名】
（日本名）
(4*S*)-2-{8-フルオロ-2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-イル}酢酸
（英名）
(4*S*)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

【構造式】



【分子式及び分子量】
（分子式）
$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$
（分子量）
572.55

【CAS 登録番号】
917389-32-3

1.9.2　国際一般名（INN）

r-INN は、letermovir として List 66（WHO Drug Information, 2011, Vol. 25, No.3, p. 318）に収載された。

CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

表一覧
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス錠 240mg）
1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス点滴静注 240mg）

表一覧

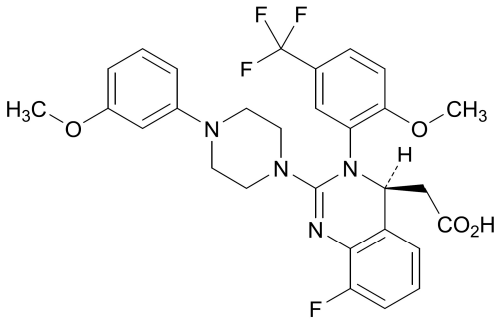
表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス錠 240mg）
表 1.10-2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス点滴静注 240mg）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス錠 240mg）

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス錠 240mg）

（現　行）

化学名・別名	(4S)-2-{8-フルオロ-2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-イル}酢酸
構造式	
効能・効果	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
用法・用量	通常、成人にはレテルモビルとして480mg を1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240mg を1日1回経口投与する。
劇薬等の指定	原体：劇薬、製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：レテルモビル 製剤：プレバイミス錠 240 mg（1錠中に240 mg 含有）
毒性	急性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス（雌）	経口	>2,000
マウス（雌）	静脈	200
ラット（雌）	経口	2,000
ラット（雌）	静脈	200

亜急性／慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
マウス	13週間	経口	0, 40, 100, 250	100	100 mg/kg/日以上：軽微な体重増加量減少、 250 mg/kg/日：AST、ALT、ビリルビンの軽度増加を伴う肝細胞の空胞化
ラット	13週間	経口	0, 20, 60, 180	60（雄） ≥180（雌）	180 mg/kg/日：精巣及び精巣上体重量の低下を伴う精巣変性（空胞）
ラット	26週間	経口	0, 17, 50, 150	≥150	明らかな毒性所見なし
ラット	28日間	静脈	0, 10, 30, 100	30（雄） ≥100（雌）	100 mg/kg/日：精巣及び精巣上体の変性（精巣及び精巣上体重量の低下を伴う生殖細胞の変性）
サル	13週間	経口	0, 30, 100, 300/250*	100	300/250 mg/kg/日：一般状態の変化（嘔吐、食欲不振、軟便、水様便、活動性低下、円

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>背位）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>39週間</td><td>経口</td><td>0, 25, 100, 250/200**</td><td>100</td><td>250/200 mg/kg/日：一般状態の変化（体重減少／体重増加量減少、脱水、削痩、円背位及び活動性低下）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>28日間</td><td>静脈</td><td>0, 10, 30, 100</td><td>≥100（全身毒性）
30（局所毒性）</td><td>100 mg/kg/日：注射部位に筋障害／筋炎及び蜂窩織炎</td></tr>
<tr><td colspan="6">* 300 mg/kg/日投与により一般状態の変化がみられたことから、投与11日から250 mg/kg/日に減量
** 250 mg/kg/日投与により一般状態の変化がみられたことから、試験9週に200 mg/kg/日に減量</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率
移植後24週目までに認められた主な副作用注1）注2)
（全体の副作用発現率：16.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=373）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7.2%</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>2.4%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1.9%</td></tr>
</table>
注1)　プラセボ群よりも高い頻度で発現した副作用
注2)　レテルモビル又はプラセボを移植後14週目までに経口又は静脈内投与し、移植後24週目までの安全性を確認した第Ⅲ相国際共同試験（001試験）のデータ</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD 株式会社</td></tr>
</table>

（変　更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
○同種造血幹細胞移植
○臓器移植
（下線：追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率
＜同種造血幹細胞移植患者＞
移植後24週目までに認められた主な副作用注1) 注2)
（全体の副作用発現率：16.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=373）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7.2%</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>2.4%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1.9%</td></tr>
</table>
注1) プラセボ群よりも高い頻度で発現した副作用
注2) レテルモビル又はプラセボを移植後14週目までに経口又は静脈内投与し、移植後24週目までの安全性を確認した第Ⅲ相国際共同試験（001試験）のデータ

＜臓器移植患者＞
移植後28週までに認められた主な副作用注3) 注4)
（全体の副作用発現率：19.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=292）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>6.8%</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>2.1%</td></tr>
</table>
注3) レテルモビル群の2%以上で発現した副作用
注4) 外国人成人腎移植患者を対象に、レテルモビル又はバルガンシクロビル（静脈内投与の場合はガンシクロビル）を移植後28週まで経口又は静脈内投与した第Ⅲ相国際共同試験（002試験）のデータ

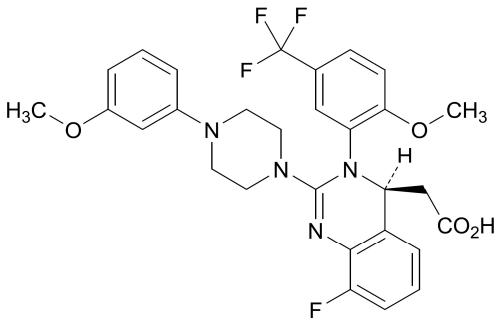
移植後28週までに認められた副作用注5) 注6)
（全体の副作用発現率：18.2%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=22）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症、下痢、悪心、血中アルカリホスファターゼ増加（各1例）</td><td>4.5%</td></tr>
</table>
注5) 発現したすべての副作用
注6) 日本人成人腎移植患者を対象に、レテルモビルを移植後28週まで経口又は静脈内投与した国内第Ⅲ相試験（042試験）のデータ

（下線：追加）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス点滴静注 240mg）

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（プレバイミス点滴静注 240mg）

（現 行）

化学名・別名	(4S)-2-{8-フルオロ-2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-イル}酢酸
構造式	
効能・効果	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
用法・用量	通常、成人にはレテルモビルとして480mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。
劇薬等の指定	原体：劇薬、製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：レテルモビル 製剤：プレバイミス点滴静注 240 mg（1バイアル中に240 mg 含有）
毒性	急性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス（雌）	経口	>2,000
マウス（雌）	静脈	200
ラット（雌）	経口	2,000
ラット（雌）	静脈	200

亜急性／慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
マウス	13週間	経口	0, 40, 100, 250	100	100 mg/kg/日以上：軽微な体重増加量減少、 250 mg/kg/日：AST、ALT、ビリルビンの軽度増加を伴う肝細胞の空胞化
ラット	13週間	経口	0, 20, 60, 180	60（雄） ≥180（雌）	180 mg/kg/日：精巣及び精巣上体重量の低下を伴う精巣変性（空胞）
ラット	26週間	経口	0, 17, 50, 150	≥150	明らかな毒性所見なし
ラット	28日間	静脈	0, 10, 30, 100	30（雄） ≥100（雌）	100 mg/kg/日：精巣及び精巣上体の変性（精巣及び精巣上体重量の低下を伴う生殖細胞の変性）
サル	13週間	経口	0, 30, 100, 300/250*	100	300/250 mg/kg/日：一般状態の変化（嘔吐、食欲不振、軟便、水様便、活動性低下、円背位）
サル	39週	経口	0, 25, 100,	100	250/200 mg/kg/日：一般状態

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>間</td><td></td><td>250/200**</td><td></td><td>の変化（体重減少／体重増加量減少、脱水、削痩、円背位及び活動性低下）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>28日間</td><td>静脈</td><td>0, 10, 30, 100</td><td>≥100（全身毒性）
30（局所毒性）</td><td>100 mg/kg/日：注射部位に筋障害／筋炎及び蜂窩織炎</td></tr>
<tr><td colspan="6">* 300 mg/kg/日投与により一般状態の変化がみられたことから、投与11日から250 mg/kg/日に減量
** 250 mg/kg/日投与により一般状態の変化がみられたことから、試験9週に200 mg/kg/日に減量</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率
移植後24週目までに認められた主な副作用注1）注2)
（全体の副作用発現率：16.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=373）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7.2%</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>2.4%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1.9%</td></tr>
</table>
注1)　プラセボ群よりも高い頻度で発現した副作用
注2)　レテルモビル又はプラセボを移植後14週目までに経口又は静脈内投与し、移植後24週目までの安全性を確認した第Ⅲ相国際共同試験（001試験）のデータ</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD 株式会社</td></tr>
</table>

（変　更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
○同種造血幹細胞移植
○臓器移植
（下線：追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率
＜同種造血幹細胞移植患者＞
移植後24週目までに認められた主な副作用注1) 注2)
（全体の副作用発現率：16.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=373）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7.2%</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>2.4%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1.9%</td></tr>
</table>
注1) プラセボ群よりも高い頻度で発現した副作用
注2) レテルモビル又はプラセボを移植後14週目までに経口又は静脈内投与し、移植後24週目までの安全性を確認した第Ⅲ相国際共同試験（001試験）のデータ

＜臓器移植患者＞
移植後28週までに認められた主な副作用注3) 注4)
（全体の副作用発現率：19.9%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=292）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>6.8%</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>2.1%</td></tr>
</table>
注3) レテルモビル群の2%以上で発現した副作用
注4) 外国人成人腎移植患者を対象に、レテルモビル又はバルガンシクロビル（静脈内投与の場合はガンシクロビル）を移植後28週まで経口又は静脈内投与した第Ⅲ相国際共同試験（002試験）のデータ

移植後28週までに認められた副作用注5) 注6)
（全体の副作用発現率：18.2%）
<table>
<tr><td></td><td>レテルモビル
（N=22）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症、下痢、悪心、血中アルカリホスファターゼ増加（各1例）</td><td>4.5%</td></tr>
</table>
注5) 発現したすべての副作用
注6) 日本人成人腎移植患者を対象に、レテルモビルを移植後28週まで経口又は静脈内投与した国内第Ⅲ相試験（042試験）のデータ

（下線：追加）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

MSD 株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	該当資料なし				
3.3	参考文献	該当資料なし				
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	該当資料なし				
4.2.1.2	副次的薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.3	安全性薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	該当資料なし				
4.2.2.2	吸収	該当資料なし				
4.2.2.3	分布	該当資料なし				
4.2.2.4	代謝	該当資料なし				
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当資料なし				
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[4.2.3.2: TT[redacted]6010]	One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	該当資料なし				
4.2.3.3.2	In Vivo試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	-				
[4.2.3.4.1: [redacted]]	相談資料の概略（WoEアプローチに基づくがん原性リスク評価）	MSD株式会社	-	社内資料	参考資料	-
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	-				
[4.2.3.4.2: TT[redacted]9016]	A 26-week Carcinogenicity Study of MK-8228 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[4.2.3.7.7: TT[redacted]6068]	Exploratory 2-Week Oral Toxicokinetic Study in Tg Mice (Wild Type)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献					
[4.3: 03RQLG]	Most tumors in transgenic mice with human c-Ha-ras gene contained somatically activated transgenes.	Saitoh A, Kimura M, Takahashi R, et al.	-	Oncogene. 1990; 5: 1195-200.	-	-
[4.3: 07W2K3]	A 13-week feeding study of butylated hydroxyanisole: the subsequent regression of the induced lesions in male Fischer 344 rat forestomach epithelium.	Iverson F, Lok E, Nera E, et al.	-	Toxicology. 1985; 35: 1-11.	-	-
[4.3: 07W2K4]	Effects of BHA and related phenols on the forestomach of rats.	Altmann HJ, Grunow W, Mohr U, et al.	-	Food Chem Toxicol. 1986; 24: 1183-8.	-	-
[4.3: 07W2K5]	Ethyl acrylate-induced gastric toxicity. III. Development and recovery of lesions.	Ghanayem BI, Maronpot RR, Matthews HB.	-	Toxicol Appl Pharmacol. 1986; 83: 576-83.	-	-
[4.3: 07W2K6]	Digestive system in histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety studies fourth edition.	Greaves P.	-	Elsevier AP; 2012; p325-431.	-	-
[4.3: 07W2K7]	Mode-of-action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment.	Proctor DM, Gatto NM, Hong SJ, et al.	-	Toxicol Sci. 2007; 98: 313-26.	-	-
[4.3: 07W2K8]	Regression of simple hyperplasia and papillomas and persistence of basal cell hyperplasia in the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole.	Masui T, Asamoto M, Hirose M, et al.	-	Cancer Res. 1987; 47: 5171-4.	-	-
[4.3: 07W2K9]	Review of studies concerning the tumorigenicity of 2-butoxyethanol in B6C3F1 mice and its relevance for human risk assessment.	Boatman R, Corley R, Green T, et al.	-	J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2004; 7: 385-98.	-	-
[4.3: 07W2KB]	The forestomach of rats and mice, an effective device supporting digestive metabolism in muridae (review).	Gärtner K.	-	J Exp Anim Sci. 2001; 42: 1-20.	-	-
[4.3: 0428LH]	Evaluation of Possible Carcinogenic Risk to Humans Based on Liver Tumors in Rodent Assays: The Two-Year Bioassay Is No Longer Necessary.	Cohen SM.	-	Toxicol Pathol. 2010; 38: 487-501.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[4.3: 0428LJ]	Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator.	Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, et al.	-	Crit Rev Toxicol. 2014; 44: 64-82.	-	-
[4.3: 084B48]	Minimum datasets to establish a CAR-mediated mode of action for rodent liver tumors.	Peffer RC, LeBaron MJ, Battalora M, et al.	-	Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 96: 106-20.	-	-
[4.3: 084B4L]	US Prescribing Information VICTRELIS(boceprevir).	-	-	-	-	-
[4.3: 084B4Q]	FDA Memo - Nonclinical data support approval of Boceprevir for Treatment of Chronic hepatitis.	-	-	-	-	-

5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	該当資料なし				
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				
[5.3.3.5.1: 084SQW]	MODELING AND SIMULATION REPORT: POPULATION PHARMACOKINETIC AND EXPOSURE-RESPONSE ANALYSES OF MK-8228 IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.3.5.1: P002]	CLINICAL STUDY REPORT: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2: P042]	CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Japanese Kidney Transplant Recipients.	MSD K.K	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: 520]	Developing a mechanistic understanding of the nonlinear pharmacokinetics of letermovir and prospective drug interaction with everolimus using physiological-based pharmacokinetic modeling.	Menzel K, Kuo Y, Chen D, et al.	海外	Clin Transl Sci. 2023;16:1039-48.	参考資料	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	該当資料なし				
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: PBRER]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Letermovir [Reporting Interval:02-MAY-2023 to 01-NOV-2023]	Merck Sharp & Dohme LLC, a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1.1: P002_patients]	症例一覧表（002試験）					無
[5.3.7.1.2: P042_patients]	症例一覧表（042試験）					無
[5.3.7.1.3: P002_efficacy]	有効性反応データ（002試験）					無
[5.3.7.1.4: P042_efficacy]	有効性反応データ（042試験）					無
[5.3.7.2.1: P002_ae]	有害事象一覧表（002試験）					無
[5.3.7.2.2: P042_ae]	有害事象一覧表（042試験）					無
[5.3.7.2.3: P002_ae_discon]	治験薬投与中止に至った有害事象一覧表（002試験）					無
[5.3.7.2.4: P042_ae_discon]	治験薬投与中止に至った有害事象一覧表（042試験）					無
[5.3.7.3.1: P002_sae]	重篤な有害事象一覧表（002試験）					無
[5.3.7.3.2: P042_sae]	重篤な有害事象一覧表（042試験）					無
[5.3.7.4.1: P002_lab]	臨床検査値異常変動一覧表（002試験）					無
[5.3.7.4.2: P042_lab]	臨床検査値異常変動一覧表（042試験）					無
5.4	参考文献					
[5.4: 03RMYQ]	Guidance for Industry: Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (DRAFT GUIDANCE), February 2012.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 04CNND]	Guideline on the investigation of drug interactions.	Committee for Human Medicinal Products (CHMP).	-	-	-	-
[5.4: P038]	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Single-Dose and Steady-State Pharmacokinetics of MK-8228 in Healthy Adult Subjects.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	-	-
[5.4: P039]	A Study to Assess the Effect of P-gp/BCRP Inhibition, Following Multiple Oral Doses of Itraconazole, on the Steady-State Pharmacokinetics of MK-8228 in Healthy Adult Subjects.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	-	-
[5.4: 501]	臓器移植関連CMV感染症診療ガイドライン　2022.	日本移植学会日本移植学会臓器移植関連CMV感染症診療ガイドライン策定委員会	-	ぱーそん書房	-	-
[5.4: 0832LB]	The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation.	Camille N. Kotton, Deepali Kumar, Angela M, et al.	-	Transplantation 2018;102: 900-31.	-	-
[5.4: 04G9FF]	Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment.	Beam E, Razonable RR.	-	Curr Infect Dis Rep. 2012;14:633-41.	-	-
[5.4: 505]	腎移植臨床登録集計報告（2021）　2020 年実施症例の集計報告と追跡調査結果.	日本臨床腎移植学会・日本移植学会.	-	移植. 2021;56: 195-216.	-	-
[5.4: 506]	A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients.	Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al.	-	Transplantation. 2000;70:1166-74.	-	-
[5.4: 507]	Optimal length of valganciclovir prophylaxis after solid organ transplantation.	Eid AJ, Paya CV, Razonable RR.	-	Trends in Transplant. 2008;2:92-100.	-	-
[5.4: 085JL7]	Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.	Razonable RR, Humar A.	-	Clin Transplant. 2019;33:e13512.	-	-
[5.4: 508]	Immunosuppression trends in solid organ transplantation: The future of individualization, monitoring, and management.	Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ.	-	Pharmacotherapy. 2021;41:119-31.	-	-
[5.4: 509]	Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.	Fishman JA, Gans H.	-	Clin Transplant. 2019;33:e13587.	-	-
[5.4: 510]	Special-Issue: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.	'Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work, Group.	-	Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155.	-	-
[5.4: 511]	Cytomegalovirus infection in living-donor and cadaveric lung transplantations.	Ohata K, Chen-Yoshikawa TF, Takahashi K, et al.	-	Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25:710-5.	-	-
[5.4: 512]	【肺移植の感染症】肺移植後のサイトメガロウイルス感染.	陳豊史, 大畑恵資, 高橋耕治, et al.	-	移植. 2018;53:263-8.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出有無
[5.4: 513]	Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in lung transplant patients with valganciclovir-induced leukopenia.	Singha A, Burcham PK, Logan A, et al.	-	Transplantology. 2021;2:129-39.	-	-
[5.4: 514]	Letermovir prophylaxis in solid organ transplant-Assessing CMV breakthrough and tacrolimus drug interaction.	Winstead RJ, Kumar D, Brown A, et al.	-	Transpl Infect Dis. 2021;23:e13570.	-	-
[5.4: 515]	Cytomegalovirus prevention in thoracic organ transplantation: A single-center evaluation of letermovir prophylaxis.	Saullo JL, Baker AW, Snyder LD, et al.	-	J Heart Lung Transplant. 2022;41:508-515.	-	-
[5.4: 516]	Single‐center experience with use of letermovir for CMV prophylaxis or treatment in thoracic organ transplant recipients	Aryal S, Katugaha SB, Cochrane A, et al.	-	Transpl Infect Dis.2019;21: e13166.	-	-
[5.4: 517]	Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk heart transplant recipients.	Golob S, Batra1 J, DeFilippis EM, et al.	-	Clin Transplant. 2022;36:e14808.	-	-
[5.4: 502]	Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation.	Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al.	-	Liver Transpl. 2008;14:1718-24.	-	-
[5.4: 518]	A minimal physiologically-based pharmacokinetic model for tacrolimus in living-donor liver transplantation: Perspectives related to liver regeneration and the cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genotype.	Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, et al.	-	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8:587-95.	-	-
[5.4: 504]	Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.	Lee DH, Zuckerman RA.	-	Clin Transplant. 2019;33:e13526.	-	-
[5.4: 084NVX]	First clinical description of letermovir resistance mutation in cytomegalovirus UL51 gene and potential impact on the terminase complex structure.	Muller C, Tilloy V, Frobert E, et al.	-	Antiviral Res. 2022;204:105361.	-	-
[5.4: 03RRNP]	Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus.	Lurain NS, Chou S.	-	Clin Microbiol Rev. 2010;23:689-712.	-	-