

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 函

地 址：台北市信義路五段106號12樓
聯 絡 人：馬 筠
聯 絡 電 話：(02) 6631-6146
傳 真：(02) 8780-6012

受 文 者：台灣移植醫學學會

發文日期：中華民國113年4月29日

發文字號：默沙東HAC字 第20240022號

速件：普通件

密等及解密條件或保密期限：普通

主 旨：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「減巨斯膜衣錠240毫克及480毫克」及「減巨斯輸注用濃縮溶液20毫克/毫升」新增適應症於高風險的成人腎臟移植受贈者及擴增適應症於異體幹細胞移植可持續使用PREVYMIS至HSCT後200天。

說明，請查照。

說 明：

一、申請核准變更項目：仿單變更，完整變更內容如附件。

(一) 適應症：

1. 適用於接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]，藉以預防巨細胞病毒(CMV)感染及相關疾病。
2. 適用於屬於高風險的成人腎臟移植受贈者(捐贈者CMV血清陽性/受贈者CMV血清陰性[D+/R-])，藉以預防CMV相關疾病。

(二) 用法用量：

1. 異體造血幹細胞移植(HSCT)
應於HSCT後第0天至第28天之間(移植成功[engraftment]之前或之後)開始使用PREVYMIS，並持續使用至HSCT後第100天。對於具有晚發性CMV感染及相關疾病風險的病人，可持續使用PREVYMIS至HSCT後200天。
2. 腎臟移植

應於腎臟移植術後當天至術後7天之間開始使用PREVMIS，並持續使用至移植術後200天。

(三) 仿單變更：詳如附件。

二、 敬請轉知用藥相關單位，並請繼續支持本公司為禱。

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

負責人：湯偉成





滅巨斯膜衣錠240毫克

Prevymis F.C. Tablets 240mg

衛部藥輸字第 027555 號

本藥須由醫師處方使用

版本日期 2024-04-18

1 性狀

PREVYMIS含有letermovir，這是一種CMV DNA末端酶複合物的抑制劑，可口服或靜脈輸注給藥。

1.1 有效成分及含量

PREVYMIS有240毫克與480毫克的錠劑。

PREVYMIS也有240毫克與480毫克的靜脈輸注用注射劑。

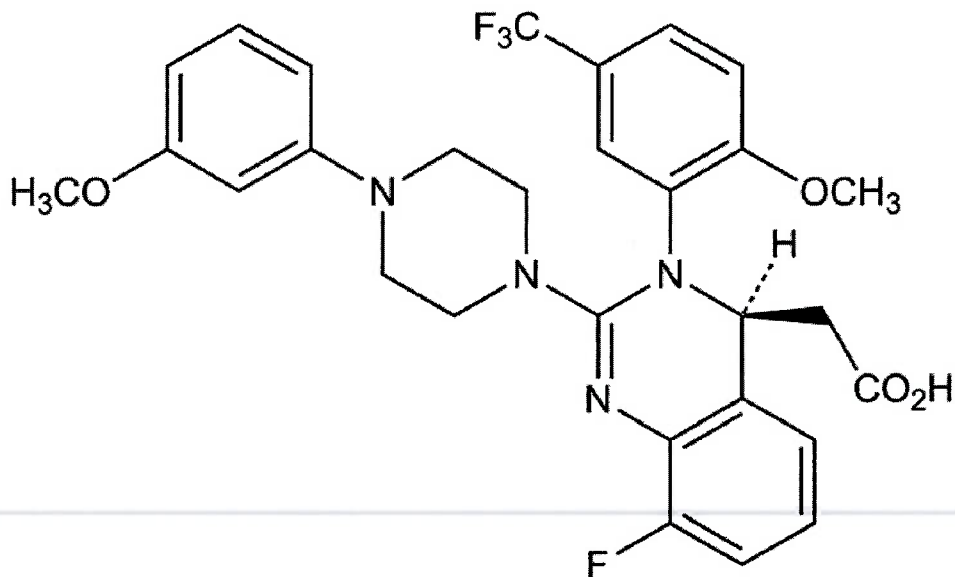
有效成分

PREVYMIS錠劑含有240毫克或480毫克letermovir。

PREVYMIS注射劑為澄清、不含防腐劑的無菌溶液，並可能含有少量半透明或白色微粒，單劑小瓶裝，每小瓶含有240毫克或480毫克。每1毫升溶液含有20毫克letermovir。

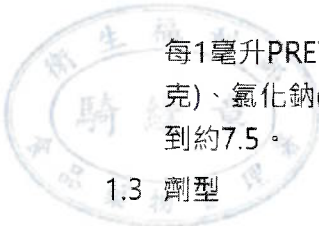
Letermovir的分子式為 $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ ，分子量為572.55。Letermovir的化學名為(4S)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid。Letermovir極微溶於水。

Letermovir的化學結構為：



1.2 賦形劑

PREVYMIS錠劑含有下列非活性成分：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮25、膠狀無水型二氧化矽、硬脂酸鎂，並覆有一層膜衣，膜衣中含有下列非活性成分：單水乳糖、羥丙甲纖維素2910、二氧化鈦、三乙酸甘油酯、黃色氧化鐵、以及(僅480毫克錠劑)紅色氧化鐵。並添加棕櫚蠟做為拋光劑。



每1毫升PREVYMIS靜脈輸注用注射劑溶液含有下列非活性成分：hydroxypropyl betadex (150毫克)、氯化鈉(3.1毫克)、氫氧化鈉(1.2毫克)、以及注射用水。氫氧化鈉的量可加以調整，使pH值達到約7.5。

1.3 劑型

錠劑

- PREVYMIS 240毫克錠劑
- PREVYMIS 480毫克錠劑

注射劑

- PREVYMIS 240毫克/12毫升(20毫克/毫升) 注射劑
- PREVYMIS 480毫克/24毫升(20毫克/毫升) 注射劑

1.4 藥品外觀

錠劑

- PREVYMIS 240毫克錠劑為黃色橢圓形錠劑；錠劑的一面刻有「591」字樣，另一面刻有公司的商標。
- PREVYMIS 480毫克錠劑為粉紅色、橢圓形、兩面凸起的錠劑，一面刻有「595」字樣，另一面刻有公司的商標。

注射劑

- PREVYMIS 240毫克/12毫升(20毫克/毫升)注射劑為單劑小瓶，澄清靜脈輸注用溶液。
- PREVYMIS 480毫克/24毫升(20毫克/毫升)注射劑為單劑小瓶，澄清靜脈輸注用溶液。

2 適應症

- 2.1 適用於接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]，藉以預防巨細胞病毒(CMV)感染及相關疾病。
- 2.2 適用於屬於高風險的成人腎臟移植受贈者(捐贈者CMV血清陽性/受贈者CMV血清陰性[D+/R-])，藉以預防CMV相關疾病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

PREVYMIS™錠劑

- 可隨食物或不隨食物服用。
- 整粒吞服不可嚼碎。

PREVYMIS™注射劑

- PREVYMIS注射劑必須透過無菌、0.2微米或0.22微米、聚醚砜(PES)製的管線內過濾器給藥。
- 應透過周邊或中央靜脈導管靜脈輸注給藥，以固定速率在1小時內輸注完畢。
- 切勿以快速靜脈注射的方式給藥。

3.1.1 成人病人的建議劑量

PREVYMIS的建議劑量為每日一次以口服或靜脈輸注的方式投予480毫克。與cyclosporine併用時，應調整PREVYMIS的劑量[參見用法及用量(3.3)]。

PREVYMIS注射劑(含有hydroxypropyl betadex)僅可用於無法進行口服治療的病人。當病人



能夠使用口服藥物時，應即轉換成口服用的PREVYMIS。視醫師的判斷而定，PREVYMIS錠劑與注射劑可交替使用，且轉換配方時並不須調整劑量。

HSCT

應於HSCT後第0天至第28天之間(移植成功[engraftment]之前或之後)開始使用PREVYMIS，並持續使用至HSCT後第100天。對於具有晚發性CMV感染及相關疾病風險的病人，可持續使用PREVYMIS至HSCT後200天。

腎臟移植

應於腎臟移植術後當天至術後7天之間開始使用PREVYMIS，並持續使用至移植術後200天。

3.2 調製方式

3.2.1 靜脈輸注溶液的製備及給藥

PREVYMIS注射劑為30毫升單劑小瓶裝，每小瓶含有240毫克/12毫升(20毫克/毫升)或480毫克/24毫升(20毫克/毫升)。這兩種含量的製備及給藥指示都相同。

PREVYMIS小瓶僅供單次使用。瓶內未用完的藥品都應予以丟棄。

製備及給藥指示

- PREVYMIS必須先經過稀釋才可供靜脈輸注(IV)使用。
- 稀釋前應檢視小瓶的內容物是否變色或含有微粒異物。PREVYMIS注射劑為澄清無色的溶液，並可能含有少量與產品相關的半透明或白色微粒。如果溶液有混濁、變色的現象，或含有少量半透明或白色微粒以外的物質，切勿使用這支小瓶。
- 切勿使用材質含有polyurethane或塑化劑diethylhexyl phthalate (DEHP)的IV輸注袋與輸注套組來投予PREVYMIS注射劑。不含phthalate的材質也不含DEHP。
- 切勿振搖PREVYMIS小瓶。
- 將一支單劑小瓶的PREVYMIS注射劑加入含有0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)的250毫升預充IV輸注袋中，然後輕輕混合。切勿振搖。只有0.9%氯化鈉及5%葡萄糖與PREVYMIS注射劑具有化學及物理相容性。
- 應使用可相容的IV輸注袋及輸注套組的材質。PREVYMIS注射劑可與下列IV輸注袋及輸注套組的材質相容。投予PREVYMIS注射劑時不建議使用任何未列於以下清單中的IV輸注袋或輸注套組的材質(註：投予PREVYMIS注射劑時不建議使用含有polyurethane的IV輸注管線)。

IV輸注袋的材質：

聚氯乙烯(PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)及聚烯烴(聚丙烯及聚乙烯)

輸注套組的材質：

PVC、聚乙烯(PE)、聚丁二烯(PBD)、矽橡膠(SR)、苯乙烯-丁二烯共聚物(SBC)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物(SBS)、聚苯乙烯(PS)

塑化劑：

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

導管：

放射線不透性聚氨基甲酸乙酯

- 一旦稀釋之後，PREVYMIS溶液會形成澄清、無色至黃色的溶液。在此範圍內的顏色變異並不會影響本品的性質。投予注射用藥品之前，應目視檢查稀釋溶液是否有微粒異物或變色的現象。
- 如果稀釋後的溶液有混濁、變色的現象，或含有少量半透明或白色微粒以外的物質，應予以丟棄。



- 稀釋後的溶液在室溫下可維持安定達24小時，在2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏狀態下可維持安定達48小時(此時間已包含稀釋溶液在輸注期間存留於輸注袋中的時間)。
- 稀釋後的溶液必須透過無菌、0.2微米或0.22微米PES製的管線內過濾器給藥。
- 切勿透過無菌、0.2微米或0.22微米PES製之管線內過濾器以外的過濾器投予稀釋後的溶液。
- 應透過周邊導管或中央靜脈導管在1小時期間以固定速率靜脈輸注投予輸注袋中的全部內容物[參見用法用量(3.1)]。

3.2.2 相容的靜脈注射用藥品

相容的藥品

曾針對PREVYMIS注射劑與特定注射用藥品在兩種常用稀釋劑中的物理相容性進行評估。PREVYMIS不可與除了下列藥品以外的其他藥品及稀釋劑混和物透過同一靜脈導管(或套管)合併給藥。請參閱個別併用藥物的處方資訊，確認合併投藥的相容性。

使用0.9%氯化鈉注射液(USP)製備PREVYMIS與藥品時的相容藥品清單

Ampicillin sodium、ampicillin sodium/sulbactam sodium、anti-thymocyte globulin、caspofungin、daptomycin、fentanyl citrate、fluconazole、furosemide、人類胰島素、magnesium sulfate、methotrexate、micafungin。

使用0.5%葡萄糖注射液(USP)製備PREVYMIS與藥品時的相容藥品清單

Amphotericin B (脂質複合物製劑)*、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 (脂質複合物製劑)可與PREVYMIS相容。不過，Amphotericin B (微脂粒製劑)則不相容[參見調製方式(3.2.3)]。

3.2.3 不相容的靜脈注射用藥品與其他器材

不相容的藥品

PREVYMIS注射劑與下列藥品之間具有物理不相容性：amiodarone hydrochloride、amphotericin B (微脂粒製劑)、aztreonam、cefepime hydrochloride、ciprofloxacin、cyclosporine、diltiazem hydrochloride、filgrastim、gentamicin sulfate、levofloxacin、linezolid、lorazepam、midazolam HCl、mycophenolate mofetil hydrochloride、ondansetron、palonosetron。

不相容的IV輸注袋與輸注套組材質

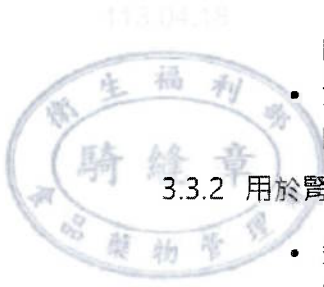
PREVYMIS輸注用濃縮溶液與含有diethylhexyl phthalate (DEHP)塑化劑及polyurethane的IV輸注套組管線不相容。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 與Cyclosporine併用時的劑量調整方式

口服或靜脈輸注用的PREVYMIS和cyclosporine併用時，應將PREVYMIS的劑量降低至240毫克每日一次[參見交互作用(7.1、7.2、7.3)與藥物動力學特性(11)]。

- 當開始使用PREVYMIS之後才開始與cyclosporine併用時，則下一劑PREVYMIS的劑量應降低至240毫克每日一次。
- 當開始併用PREVYMIS和cyclosporine之後停用cyclosporine時，則下一劑



PREVYMIS的劑量應提高至480毫克每日一次。

- 如果因cyclosporine濃度過高而暫時中斷投予cyclosporine時，則不須調整PREVYMIS的劑量。

3.3.2 用於腎功能不全的病人

- 對肌酸酐廓清率(CLcr)高於10毫升/分鐘的病人，並不須依腎功能不全的情形調整PREVYMIS的劑量[參見特殊族群注意事項(6.7)與藥物動力學特性(11)]。
- 在CLcr為10毫升/分鐘或更低的病人或接受透析治療的病人方面，目前並無足夠的資料可對PREVYMIS的劑量是否調整做出建議。
- 在CLcr低於50毫升/分鐘並接受PREVYMIS注射劑治療的病人中，可能會發生靜脈注射劑溶媒(hydroxypropyl betadex)蓄積的現象。對這些病人，應嚴密監測血清肌酸酐濃度。

3.3.3 用於肝功能不全的病人

對輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，並不須調整PREVYMIS的劑量。PREVYMIS不建議用於重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的病人[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

3.4 病人監視

在HSCT病人使用PREVYMIS預防性治療結束之後，建議監視是否發生CMV再活化。

4 禁忌

- PREVYMIS禁用於正在接受pimozide或麥角生物鹼治療的病人。
 - Pimozide：對正在接受pimozide治療的病人，合併投予PREVYMIS可能會因letermovir的細胞色素P450 3A (CYP3A)抑制作用而導致pimozide的濃度升高，從而導致QT間期延長及尖端扭轉型室性心搏過速(torsades de pointes) [參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。
 - 麥角生物鹼：對正在接受麥角生物鹼治療的病人，合併投予PREVYMIS可能會因letermovir的CYP3A抑制作用而導致麥角生物鹼(ergotamine與dihydroergotamine)的濃度升高，這可能會導致麥角中毒[參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。
- 在合併投予cyclosporine的情況下，PREVYMIS禁止與pitavastatin及simvastatin併用。與PREVYMIS加cyclosporine同時給藥可能會導致pitavastatin或simvastatin的濃度明顯升高，這可能會引發肌肉病變或橫紋肌溶解症[參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

因藥物交互作用而發生不良反應或導致療效降低的風險

將PREVYMIS與某些藥物併用可能會引發可能具重要意義的藥物交互作用，其中有些可能會引發不良反應(PREVYMIS或併用藥物的)或導致PREVYMIS或併用藥物的療效降低[參見禁忌(4)與交互作用(7.1、7.2、7.3)]。

對這些可能具重要意義之藥物交互作用的預防或控制措施，請參見表1。在使用PREVYMIS治療之前與治療期間都應考慮到發生藥物交互作用的可能性；並應監視是否發生與PREVYMIS及併用藥物相關的不良反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

目前並無足夠的人體試驗資料可據以確認PREVYMIS是否會對懷孕結果帶來風險。在動物生殖研究中，於器官發生期間投藥之後，在較人類於人類建議劑量(RHD)下所達到之曝藥量高出11倍的letermovir曝藥量(AUC)下，曾在大鼠中觀察到胚胎-胎兒發育毒性(包括胎兒畸形)。在兔子的試驗中，在母體毒性劑量下(letermovir曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出2倍)，發現包括自發性流產、著床後流失增加、以及骨骼異常的胚胎-胎兒發育毒性。在一項大鼠出生前後發育研究中，在較人類於RHD劑量下所達到之曝藥量高出約2倍的母體letermovir曝藥量下，曾觀察到整窩仔鼠死亡的現象(參見試驗資料)。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

曾對懷孕的大鼠於懷孕第6至17天口服投予0、10、50或250毫克/公斤/日的letermovir。在250毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約11倍)曾觀察到發育毒性，包括骨骼畸形與臍帶縮短。此外，在此劑量下也曾觀察到胎兒體重減輕與骨骼異常(母體毒性所致)。在50毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約3倍)，並未觀察到任何胚胎-胎兒毒性。

曾對懷孕的兔子於懷孕第6至20天口服投予0、25、75或225毫克/公斤/日的letermovir。在母體毒性劑量下(225毫克/公斤/日；曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)曾觀察到發育毒性，包括自發性流產、著床後流失增加、以及骨骼異常。在75毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量低於人類在RHD劑量下所達到的曝藥量)，並未觀察到任何胚胎-胎兒毒性。

在出生前後發育研究中，曾對懷孕的大鼠於懷孕第6天至哺乳第22天口服投予0、10、45或180毫克/公斤/日的letermovir。在180毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)，到產後/哺乳第4天時，23隻懷孕母鼠中有5隻發生因死產或可能母鼠疏忽所致的整窩仔鼠死亡現象。存活的仔鼠在此劑量下，出現陰道開口與耳廓展開輕微發育遲緩的現象，同時伴隨著減緩體重增加的速度。在45毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量和人類於RHD劑量下所達到的曝藥量相當)，並未觀察到任何毒性反應。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並不確知letermovir是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。

對授乳大鼠投藥之後發現，letermovir會出現於授乳大鼠的乳汁中，以及餵哺母乳之仔鼠的血液中(參見試驗資料)。

應同時考慮授乳對幼兒發育及健康的效益、母親對PREVYMIS的臨床需要，以及PREVYMIS或母親的潛在疾病對授乳之幼兒的任何可能不良影響。

試驗資料

一項授乳研究顯示，對授乳大鼠於產後/授乳第10天靜脈投藥(10毫克/公斤)之後，letermovir會分泌進入乳汁。在出生前後發育研究中，在產後/授乳第21天亦可於餵哺母乳之仔鼠的血液中檢出letermovir。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

目前並無任何關於letermovir對人類生育力之影響方面的資料。在公大鼠中曾觀察到因睪丸毒性而導致生育力降低的現象[參見藥理特性(10.3)]。

6.4 小兒

PREVYMIS用於18歲以下之病人的安全性與療效尚未確立。

6.5 老年人

在試驗001中使用PREVYMIS治療的373位受試者中，有56位(15%)受試者為65歲(含)以上。在試驗040中使用PREVYMIS治療的144位受試者中，有32位(22%)受試者為65歲(含)以上。在試驗002中使用PREVYMIS治療的292位受試者中，有48位(16%)受試者為65歲(含)以上。在每個試驗中，老年受試者與較年輕之受試者中的安全性與療效表現大致相當。並不須依年齡調整PREVYMIS的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

6.6 肝功能不全

對輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，並不須調整PREVYMIS的劑量。PREVYMIS不建議用於重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的病人[參見藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

對CLcr高於10毫升/分鐘(依據Cockcroft-Gault公式)的病人，並不須依腎功能不全的情形調整PREVYMIS的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。目前並不確知PREVYMIS用於末期腎病病人(CLcr低於10毫升/分鐘)(包括接受透析治療的病人)的安全性。

在CLcr低於50毫升/分鐘並接受PREVYMIS注射劑治療的病人中，可能會發生靜脈注射劑溶媒(hydroxypropyl betadex)蓄積的現象。應嚴密監測這些病人的血清肌酸酐濃度。

7 交互作用

7.1 其他藥物對PREVYMIS造成影響的可能性

Letermovir乃是陰離子運輸多肽1B1/3 (OATP1B1/3)與P醣蛋白(P-gp)等運輸蛋白及UDP-葡萄糖醛酸轉移酶1A1/3 (UGT1A1/3)酵素的作用受質。將PREVYMIS和會抑制OATP1B1/3運輸蛋白的藥物併用可能會導致letermovir的血中濃度升高(表1)。

不建議將PREVYMIS和強效及中效的運輸蛋白(如P-gp)及/或酵素(如UGTs)誘導劑併用，因為可能會降低letermovir的血中濃度。強效的誘導劑舉例如rifampin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, 聖約翰草(貫葉連翹)，中效的誘導劑舉例如nafcillin, thioridazine, modafinil, bosentan, efavirenz, etravirine 以及nevirapine (參見表1)。

與rifampin併用會導致初期出現認為不具臨床關聯性的letermovir血中濃度升高的現象(因OATP1B1/3受到抑制)，在繼續與rifampin併用之後，則會出現具臨床關聯性的letermovir血中濃度降低的現象[參見藥物動力學特性(11)中的表7]。

7.2 PREVYMIS對其他藥物造成影響的可能性

將PREVYMIS和midazolam併用會導致midazolam的血中濃度升高，這表示letermovir是一種中效的CYP3A抑制劑[參見藥物動力學特性(11)]。將PREVYMIS和屬於CYP3A受質的藥物併用可能會導致併用之CYP3A受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象(表1) [參見禁忌(4)與警語及注意事項(5.1)]。

Letermovir是一種OATP1B1/3運輸蛋白抑制劑。將PREVYMIS和屬於OATP1B1/3運輸蛋白受質的藥物併用可能會導致併用之OATP1B1/3運輸蛋白受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象

(表1)。

在PREVYMIS與cyclosporine合併投予的情況下，與併用藥物發生CYP3A及OATP1B1/3媒介性藥物交互作用的程度可能會有所不同。請參見cyclosporine之處方資訊中的cyclosporine藥物交互作用相關資訊。

7.3 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

如果因使用PREVYMIS治療而調整了併用藥物的劑量，在PREVYMIS的治療結束之後應重新調整劑量。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表1所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對PREVYMIS所進行的研究為依據，或是預期使用PREVYMIS時可能會發生的藥物交互作用[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)、以及藥物動力學特性(11)]。

表1：可能具重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用研究的結果或預測的交互作用，可能會建議改變劑量* (表中的資訊係適用於將PREVYMIS與併用藥物合併投予但未使用Cyclosporine的情況，除非另外指明)

併用藥物的類別及/或廓清途徑： 藥物名稱	對濃度的影響 [†]	臨床意見
抗心律不整藥物		
amiodarone	↑ amiodarone	在併用期間，建議進行嚴密的臨床監視，確認是否發生與amiodarone相關的不良事件。將amiodarone與PREVYMIS併用時，應經常監測amiodarone的濃度。
抗生素		
nafcillin	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與nafcillin併用。
抗凝血劑		
warfarin	↓ warfarin	將PREVYMIS與warfarin併用時，應經常監測國際標準化比值(INR)。* [‡]
抗痙攣藥物		
carbamazepine	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與carbamazepine併用。
phenobarbital	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與phenobarbital併用。
phenytoin	↓ letermovir ↓ phenytoin	不建議將PREVYMIS與phenytoin併用。
抗糖尿病藥物		



範例： glyburide、repaglinide、rosiglitazone	↑ glyburide ↑ repaglinide ↑ rosiglitazone	將PREVYMIS與glyburide、repaglinide或rosiglitazone併用時，應經常監測血糖濃度。 [‡] 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，不建議使用repaglinide。
抗黴菌藥物		
voriconazole [§]	↓ voriconazole	如果必須與voriconazole併用，應嚴密監視是否出現voriconazole療效降低的現象。 [‡]
抗分枝桿菌藥物		
rifabutin	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與rifabutin併用。
rifampin [§]	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與rifampin併用。
抗精神病藥物		
pimozide	↑ pimozide	禁止併用，因為有發生QT間期延長及尖端扭轉型室性心搏過速的風險[參見禁忌(4)]。
thioridazine	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與thioridazine併用。
內皮素拮抗劑		
bosentan	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與bosentan併用。
草藥製劑		
聖約翰草(貫葉連翹)	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與聖約翰草併用。
HIV藥物		
efavirenz	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與efavirenz併用。
etravirine	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與etravirine併用。
nevirapine	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與nevirapine併用。
麥角生物鹼		
ergotamine、dih	↑ ergotamine	禁止併用，因為有發生麥角中毒的風險[參見禁忌(4)]。

hydroergotamine	ergotamine, dihydroergotamine	
HMG-CoA還原酶抑制劑		
atorvastatin [§]	↑ atorvastatin	將PREVYMIS與atorvastatin併用時，atorvastatin的劑量切勿超過每日20毫克。 [§] 應嚴密監視病人是否發生肌肉病變與橫紋肌溶解。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，不建議使用atorvastatin。
pitavastatin、simvastatin	↑ HMG-CoA還原酶抑制劑	不建議將PREVYMIS與pitavastatin或simvastatin併用。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，禁止使用pitavastatin或simvastatin，因為pitavastatin或simvastatin的濃度及發生肌肉病變或橫紋肌溶解的風險會明顯升高[參見禁忌(4)]。
fluvastatin、lovastatin、pravastatin、rosuvastatin	↑ HMG-CoA還原酶抑制劑	將PREVYMIS與這些statin類藥物併用時，可能須降低statin類藥物的劑量。 [‡] 應嚴密監視病人是否發生肌肉病變與橫紋肌溶解。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，不建議使用lovastatin。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，請參閱statin類藥物之處方資訊中的具體statin類藥物給藥建議。
免疫抑制劑		
cyclosporine [§]	↑ cyclosporine ↑ letermovir	應將PREVYMIS的劑量降低至240毫克每日一次[參見用法及用量(3.3.1)與藥物動力學特性(11)]。 在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測cyclosporine的全血濃度，並據以調整cyclosporine的劑量。 [‡]
sirolimus [§]	↑ sirolimus	將PREVYMIS與sirolimus併用時，在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測sirolimus的全血濃度，並據以調整sirolimus的劑量。 [‡] 將PREVYMIS與cyclosporine及sirolimus併用時，請參閱sirolimus之處方資訊中的具體sirolimus給藥建議。 [‡]
tacrolimus [§]	↑ tacrolimus	在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測tacrolimus的全血濃度，並據以調整tacrolimus的劑量。 [‡]
氫離子幫浦抑制劑		
omeprazole	↓ omeprazole	可能需進行臨床監測及劑量調整。



	le	
pantoprazole	↓ pantoprazole	可能需進行臨床監測及劑量調整。
促清醒劑		
modafinil	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與modafinil併用。
CYP3A受質		
範例：alfentanil、fentanyl、midazolam及quinidine	↑ CYP3A受質	將PREVYMIS與CYP3A受質併用時，請參閱處方資訊中關於將該CYP3A受質與中效CYP3A抑制劑合併投予的說明。 [§] 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，其對CYP3A受質的聯合影響可能和強效的CYP3A抑制劑類似。請參閱處方資訊中關於將該CYP3A受質與強效CYP3A抑制劑合併投予的說明。 [§] CYP3A受質pimozide與麥角生物鹼禁止使用[參見禁忌(4)]。
<p>* 此表並未完全列出所有的資料。</p> <p>† ↓ = 降低，↑ = 升高</p> <p>‡ 請參閱個別藥物的處方資訊。</p> <p>§ 這些交互作用都已經過研究確認[參見藥物動力學特性(11)]。</p>		

7.4 與PREVYMIS不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

在針對letermovir與acyclovir、digoxin、mycophenolate mofetil、fluconazole、itraconazole、posaconazole、ethinyl estradiol及levonorgestrel所進行的臨床藥物-藥物交互作用研究中，並未發現任何具臨床意義的交互作用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

接受異體HSCT的成人CMV血清陽性受贈者[R+]

HSCT後第14週(約100天)的預防性治療
有一項第3期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(P001)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有565位受試者於隨機分組後使用PREVYMIS (N=373)或安慰劑(N=192)治療至HSCT後第

14週。不良事件包括受試者在使用研究藥物期間及結束使用/停用研究藥物後2週內所通報的不良事件。在PREVYMIS組中，通報發生不良事件與實驗室檢驗異常的平均時間要比安慰劑組長約22%。

心臟不良事件：

接受PREVYMIS治療之受試者中的心臟不良事件發生率(13%) (不論研究人員評估是否具因果關係)要高於接受安慰劑治療的受試者(6%)。最常見的心臟不良事件為心搏過速(有4%的PREVYMIS組受試者及2%的安慰劑組受試者通報)與心房纖維顫動(有3%的PREVYMIS組受試者及1%的安慰劑組受試者通報)。在發生一種(含)以上之心臟不良事件的受試者中，85%的PREVYMIS組受試者及92%的安慰劑組受試者其所通報的事件為輕度或中度。

常見不良事件

在PREVYMIS組中有至少10%之受試者發生且發生頻率較安慰劑組高出至少2%之不良事件的發生率摘列於表2。

表2：在試驗P001中，有≥10%使用PREVYMIS治療之HSCT受贈者發生，且發生頻率較安慰劑組高出至少2%的所有等級不良事件

不良事件	PREVYMIS (N=373)	安慰劑 (N=192)
噁心	27%	23%
腹瀉	26%	24%
嘔吐	19%	14%
周邊水腫	14%	9%
咳嗽	14%	10%
頭痛	14%	9%
疲倦	13%	11%
腹痛	12%	9%

整體而言，兩組因發生不良事件而停用試驗藥物的受試者比例大致相當(PREVYMIS組受試者為13%，安慰劑組受試者為12%)。最常導致停用試驗藥物的不良事件為噁心，有2%的PREVYMIS組受試者及1%的安慰劑組受試者發生。有1位從口服用PREVYMIS轉換成IV PREVYMIS的受試者在第一次輸注之後發生伴隨中度呼吸困難的過敏反應，並因而停止治療。

實驗室檢驗異常

於治療期間或停止治療後2週內通報的特定實驗室檢驗異常如下表所示。

表3：試驗P001中的特定實驗室檢驗異常

	PREVYMIS N=373	安慰劑 N=192
絕對嗜中性白血球計數(cells/ μ L)		
< 500	19%	19%
500 – < 750	4%	7%

750 – < 1000	8%	9%
血紅素(g/dL)		
< 6.5	2%	1%
6.5 – < 8.0	14%	15%
8.0 – < 9.5	41%	43%
血小板(cells/ μ L)		
< 25000	27%	21%
25000 – < 50000	17%	18%
50000 – < 100000	20%	30%
血清肌酸酐(mg/dL)		
> 2.5	2%	3%
> 1.5 – 2.5	17%	20%

在PREVYMIS組中，移植成功engraftment(定義為移植術後有連續3天的絕對嗜中性白血球計數 $\geq 500/\text{mm}^3$)的中位時間為19天，安慰劑組則為18天。

HSCT後第14週(約100天)至第28週(約200天)的預防性治療

有一項第3期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(P040)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有218位受試者完成以PREVYMIS預防性治療直到HSCT後約100天，於隨機分組後使用PREVYMIS (N=144)或安慰劑(N=74)治療至HSCT後第28週(約200天)，並且追蹤安全性至HSCT後第48週。不良事件於受試者使用試驗藥物時，或完成/停藥兩週內通報。

PREVYMIS 組有至少10%受試者通報之不良事件，包括腹瀉(PREVYMIS組為12%；安慰劑組為12%)和噁心(PREVYMIS，11%；安慰劑，18%)。有5% PREVYMIS 受試者和1%安慰劑受試者因發生不良事件停用試驗藥物。沒有任何不良事件導致停用試驗藥物被認為與藥物有關。心臟不良事件發生率(無論是否有試驗主持人評估因果關係)在 PREVYMIS 和安慰劑組中為 4%；沒有任何一組心臟不良事件通報超過一次。

成人腎臟移植受贈者[D+/R-]

有一項第3期隨機、雙盲、活性藥物對照試驗(P002)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有589位受試者使用PREVYMIS (N=292)或valganciclovir (N=297)治療至移植術後第28週。不良事件於受試者使用試驗藥物時，或完成/停藥兩週內通報。

在PREVYMIS組中有至少10%受試者通報一種不良事件，即腹瀉，發生率高於valganciclovir (PREVYMIS組為32%；valganciclovir組為29%)。有4% PREVYMIS組受試者和14% valganciclovir組受試者因發生不良事件而停用試驗藥物。最常通報導致停用試驗藥物的不良事件為嗜中性白血球低下(PREVYMIS組為1%；valganciclovir組為2%)和白血球減少症(PREVYMIS組為1%；valganciclovir組為5%)。

相較於valganciclovir組，移植術後第28週，發生白血球減少症或嗜中性白血球低下(白血球減少症或嗜中性白血球低下的不良事件，即白血球總數 $< 3500 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ，或絕對嗜中性白血球計數 $< 1000 \text{ cells}/\mu\text{L}$)的受試者比例，在PREVYMIS組中較低(PREVYMIS組為26%；valganciclovir組為64%)。

實驗室檢驗異常

直到移植術後第28週通報的特定實驗室檢驗異常如下表所示。

表4：試驗P002中的特定實驗室檢驗異常

	PREVYMIS N=292	Valganciclovir N=297
絕對嗜中性白血球計數(cells/ μ L)		
< 500	2%	7%
500 – < 750	1%	2%
750 – < 1000	1%	7%
血紅素(g/dL)		
< 6.5	1%	0%
6.5 – < 8.0	4%	4%
8.0 – < 9.5	30%	32%
血小板(cells/ μ L)		
< 25000	0%	0%
25000 – < 50000	0%	0%
50000 – < 100000	1%	3%
白血球(cells/ μ L)		
< 1000	1%	2%
1000 – < 2000	5%	16%
2000 – < 3500	16%	36%
血清肌酸酐(mg/dL)		
> 2.5	22%	21%
> 1.5 – 2.5	51%	52%

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

目前並無任何特別針對PREVYMIS使用過量的解毒劑。如果用藥過量，建議應監視病人是否出現不良反應，並施以適當的症狀治療。

目前並不確知透析是否可使PREVYMIS有意義地自全身循環中移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

PREVYMIS為可對抗CMV的抗病毒藥物[參見微生物學(10.2.1)]。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在一項針對健康受試者所進行的完整QT試驗中，在治療的靜脈給藥(IV)劑量下或核准IV劑量的2倍劑量下，letermovir都不會使QTc間期延長至具有臨床相關性的程度。

10.2.1 微生物學

作用機轉

Letermovir會抑制病毒DNA之修飾及組裝所必需的CMV DNA末端酶複合物(pUL51、pUL56與pUL89)。生化鑑定與電子顯微鏡檢查的結果顯示，letermovir會影響單位長度正常之基因組的生成，也會干擾病毒粒子的成熟。針對具letermovir抗藥性之病毒進行基因型鑒定的結果證實，letermovir會作用於末端酶複合物。

抗病毒活性

在一項細胞培養感染模型試驗中，letermovir對所收集之臨床CMV分離病毒株的平均EC₅₀值為2.1 nM (0.7 nM至6.1 nM，n = 74)。不同CMV gB基因型(gB1=29；gB2=27；gB3=11；gB4=3)的EC₅₀值並無任何明顯差異。

複合療法的抗病毒活性

將letermovir與CMV DNA聚合酶抑制劑(cidofovir、foscarnet或ganciclovir)併用時，並未發現抗病毒活性受到拮抗的現象。

病毒抗藥性

細胞培養試驗

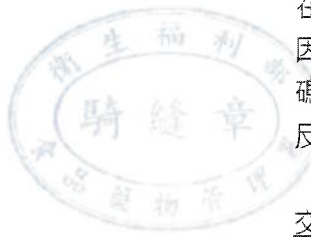
曾在細胞培養試驗中篩選出對letermovir之敏感性降低的CMV突變種，且這些抗藥性突變都是出現於UL51、UL56和UL89。抗藥性相關的取代反應係出現於pUL51 (P91S、A95V)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S)和pUL89 (N320H、D344E)。帶有這些胺基酸取代反應之重組CMV突變種的EC₅₀值要比野生型標準病毒高出1.6至9,300倍。

臨床研究

在一項針對131位HSCT受贈者評估使用letermovir或安慰劑治療之結果的第2b期試驗中，曾針對自12位預防失敗並可取得治療中分析樣本的letermovir治療組受試者中所取得的樣本進行UL56特定區段(胺基酸231至369) DNA序列分析。有一位受試者帶有letermovir抗藥性取代反應pUL56 V236M。

在一項第3期試驗中(P001)，曾針對自50位接受至少一劑試驗藥物但預防失敗並可取得分析樣本的letermovir治療組受試者中所取得的樣本，進行UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析。一共在3位受試者中檢出4種抗藥性相關取代反應，且都出現於pUL56：V236M、C325W與R369T、以及E237G，但沒有兩位受試者發生相同位置的取代。

在一項第3期試驗中(P040)，曾針對自32位預防失敗或因CMV病毒血症而提前停藥的受試者(無論治療組為何)中所取得的樣本，進行UL51、UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析。並未檢出超過經確效之分析法限值的letermovir抗藥性相關取代反應。



在一項第3期試驗中(P002)·曾針對自52位接受letermovir治療但發生CMV相關疾病或因CMV病毒血症而提前停藥的受試者中所取得的樣本·進行UL51、UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析·並未檢出超過經確效之分析法限值的letermovir抗藥性相關取代反應。

交叉抗藥性

本品與同類別以外的藥物之間不太可能會發生交叉抗藥性·Letermovir對帶有會引發CMV DNA聚合酶抑制劑(cidofovir、foscarnet與ganciclovir)抗藥性之取代反應的病毒族群仍具有完整的對抗活性·這些DNA聚合酶抑制劑對帶有會引發letermovir抗藥性之取代反應的病毒族群也具有完整的對抗活性。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

Letermovir在體外或活體分析中都未顯現基因毒性·包括細菌致突變性分析、利用中國倉鼠卵巢細胞所進行的染色體變異分析、以及一項活體小鼠微核研究。

在一項為期6個月·於RasH2基因轉殖小鼠的研究中·在最高測試劑量下(雄性150毫克/公斤/天·雌性300毫克/公斤/天)·Letermovir未顯示具致癌性·基於對現有的毒理學數據和CMV特異性標的的綜合評估·預期Letermovir對人類不具致癌性。

生育力損害

在一項以大鼠進行的生育力與早期胚胎發育研究中·在較人類於RHD劑量下所達到之曝藥量高出約5倍的letermovir曝藥量(AUC)下·並未發現letermovir會對雌性生育力造成任何影響。

在雄性大鼠生育力研究中·在 ≥ 180 毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量高於或等於人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的3倍)·曾觀察到與不可逆之睪丸毒性相關的生育力降低現象·在所達到之letermovir曝藥量(AUC)與人類於RHD劑量下所達到之曝藥量相當的劑量下·並未觀察到任何影響生育力或影響睪丸的作用[參見藥理特性(10.3.2)]。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

在大鼠的試驗中·在 ≥ 180 毫克/公斤/日之劑量下(曝藥量高於或等於人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的3倍)所觀察到之睪丸毒性的特徵為睪丸重量減輕、雙側曲精小管變性、精蟲計數與活動力降低·以致最終造成雄性大鼠生育力降低·在一項使用達到240毫克/公斤/日之劑量(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)的猴子睪丸毒性試驗·或一項使用達到250毫克/公斤/日之劑量(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約3倍)的小鼠一般毒理學試驗中·皆未發現雄性生殖系統毒性。

11 藥物動力學特性

Letermovir的藥物動力學特性如表5所示。

表5：PREVYMIS的吸收、分佈、代謝、排除(ADME)與藥物動力學特性*

HSCT受贈者中的藥物動力學	
療法	PREVYMIS的穩定狀態AUC (ng•hr/mL)中位數(90%預測區間)
每日一次480毫克口服·未併用cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)

每日一次480毫克IV · 未併用cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
每日一次240毫克口服 · 併用cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
每日一次240毫克IV · 併用cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)
腎臟移植受贈者的藥物動力學	
療法	PREVMIS的穩定狀態AUC (ng•hr/mL)中位數(90%預測區間)
每日一次480毫克口服 · 未併用cyclosporine	62,200 (28,900, 145,000)
每日一次240毫克口服 · 併用cyclosporine	57,700 (26,900, 135,000)
健康受試者中的藥物動力學	
療法 每日一次480毫克口服	PREVMIS的穩定狀態幾何平均AUC與C _{max} C _{max} : 13,000 ng/mL AUC : 71,500 ng•hr/mL
劑量比例關係	口服或IV投予單劑或多劑PREVMIS 240毫克與480毫克之後的表現高於劑量比例關係
蓄積率†	C _{max} : 1.03 AUC : 1.22
達到穩定狀態的時間	9-10天
吸收	
生體可用率	投予PREVMIS但未合併cyclosporine的健康受試者：在240毫克至480毫克的口服劑量範圍內為94% 投予PREVMIS但未合併cyclosporine的HSCT受贈者：在每日一次口服480毫克的劑量下為35% 投予PREVMIS合併cyclosporine的HSCT受贈者：在每日一次口服240毫克的劑量下為85% 投予PREVMIS但未合併cyclosporine的腎臟移植受贈者：在每天一次口服480毫克的劑量下為60%
T _{max} 中位數 (hr)	1.5至3.0小時
食物的影響(相對於空腹) ‡	AUC : 99.63% [84.27% - 117.80%] C _{max} : 129.82% [104.35% -161.50%]
分佈	
穩定狀態分佈體積(平均值)	對HSCT受贈者IV給藥之後為45.5公升
體外試驗中的人類血漿蛋白結合率(%)	在0.2至50毫克/升的濃度範圍內為99%
體外試驗中的血液-血漿比率	在0.1至10毫克/升的濃度範圍內為0.56

代謝	
體外試驗中的代謝途徑	UGT1A1/1A3 (少量)
血漿中的藥物相關成分	97%為未改變的原形藥物 在血漿中並未檢出任何主要代謝物
排除	
排除途徑	肝臟吸收(OATP1B1/3)
平均終端排除半衰期(小時)	PREVYMIS 480毫克IV每日一次的劑量後為12小時
糞便排出的劑量比例(%)§	93%
尿液排出的劑量比例(%)§	<2%
糞便中的原型藥物比例(%)§	70%
<p>* 在健康受試者的研究中所獲得的數值，除非另外指明。</p> <p>† 根據幾何平均值。</p> <p>‡ 這些數值乃是從針對自然對數轉換值所進行之線性混和效應模型轉換回來的幾何平均比率[進食/空腹]與90%信賴區間。所進用的餐食為標準高脂高熱量餐食(33克蛋白質、65克碳水化合物、58克脂肪；總熱量920大卡)。</p> <p>§ 在質量平衡研究中單次口服投予經放射標記的letermovir。</p>	

特殊族群

兒童族群

目前尚未評估過letermovir在18歲以下之病人中的藥物動力學表現。

年齡、性別、種族和體重

年齡(18至82歲)、性別、種族(白人與非白人)和體重(不超過100公斤)並不會對letermovir的藥物動力學造成具臨床意義的影響。

腎功能不全

腎功能不全族群的臨床研究

在中度(eGFR高於或等於30至59毫升/分鐘/1.73米²)及重度(eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米²)腎功能不全的受試者中，letermovir的AUC分別要比健康受試者高出約1.9倍及1.4倍。

腎臟移植後

根據群體藥物動力學分析，在輕度(CLcr高於或等於60至低於90毫升/分鐘)、中度(CLcr高於或等於30至低於60毫升/分鐘)及重度(CLcr高於或等於15至低於30毫升/分鐘)腎功能不全的受試者中，letermovir的AUC分別要比CLcr高於或等於90毫升/分鐘的受試者高出約1.1倍、1.3倍及1.4倍。

靜脈注射劑

靜脈注射用letermovir配方中的hydroxypropyl betadex主要是透過腎絲球過濾作用排除。在重度腎功能不全病人的研究文獻中已報導過hydroxypropyl betadex的排除會降低。

肝功能不全

在中度(Child-Pugh B級[CP-B]，7-9分)及重度(Child-Pugh C級[CP-C]，10-15分)肝功能不全的受試者中，letermovir的AUC分別要比健康受試者高出約1.6倍及3.8倍。

藥物交互作用研究

曾在健康受試者進行PREVYMIS和可能併用的藥物或常用於做為藥物動力學交互作用探測劑的藥物之藥物交互作用研究(參見表6和表7)。

體外試驗的結果顯示，letermovir是CYP3A、CYP2D6、UGT1A1與UGT1A3等藥物代謝酵素及OATP1B1/3與P-gp運輸蛋白的受質。根據體內人體試驗的資料，氧化代謝被認定是次要的排除途徑。OATP1B1/3的抑制劑可能會導致letermovir的血中濃度升高。因itraconazole抑制P-gp/BCRP而使letermovir血中濃度發生改變的程度並不具臨床關聯性。因抑制UGTs而發生letermovir血中濃度之改變程度，預期不具臨床關聯性。Rifampin對藥物酵素(如UGTs)及/或運輸蛋白(如P-gp)的誘導作用可能會導致letermovir的血中濃度出現具臨床關聯性的降低現象；因此，不建議將強效與中效的誘導劑和letermovir併用[參見交互作用(7.1)、表1，以及表6]。

根據體外試驗的結果，letermovir的代謝並非經由CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2E1、CYP4A11、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15或UGT2B17的媒介。體外試驗顯示，letermovir的運輸並非經由OATP2B1、OCT1、OAT1、BCRP或MRP2的媒介。

體外試驗顯示，letermovir是一種具時間依賴性的CYP3A抑制劑及誘導劑。PREVYMIS與midazolam合併投與會導致midazolam的暴藥量升高，這表示letermovir對CYP3A的淨作用為中度抑制(參見表7)。根據這些結果，將PREVYMIS與CYP3A受質合併投與可能會使CYP3A受質的血中濃度升高[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)、交互作用(7.2, 7.3)、以及表1]。體外試驗顯示

，letermovir是一種可逆轉的CYP2C8抑制劑。與PREVYMIS併用時，CYP2C8受質的血中濃度預期會升高[參見交互作用(7.3)中的表1]。與PREVYMIS併用會降低voriconazole的暴藥量，很可能是因為voriconazole的排除途徑(CYP2C9與CYP2C19)受到誘導所致。將PREVYMIS與CYP2C9及CYP2C19的受質併用可能會降低CYP2C9及CYP2C19受質的血中濃度[參見交互作用(7.3)中的表1]。體外試驗顯示，letermovir是CYP2B6誘導劑；目前並不確知其臨床關聯性。

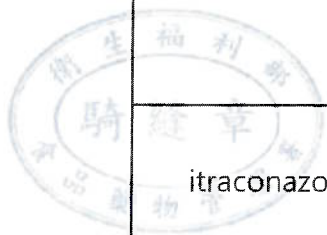
體外試驗顯示，letermovir會抑制排出運輸蛋白P-gp、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、多重抗藥性相關蛋白2 (MRP2)、OAT3、以及肝臟吸收運輸蛋白OATP1B1/3。

PREVYMIS與OATP1B1/3運輸蛋白的受質(如atorvastatin，一種已知的CYP3A、OATP1B1/3及BCRP的作用受質)併用可能會使OATP1B1/3受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象[參見交互作用(7.3)中的表1]。在臨床研究中，與PREVYMIS合併投與之後，digoxin (P-gp受質)或acyclovir (OAT3受質)的血中濃度皆未出現任何具臨床關聯性的變化(參見表7)。尚未在臨床研究中評估letermovir對BCRP、BSEP及MRP2受質的影響；目前並不確知其臨床關聯性。

根據體外試驗的結果，letermovir並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9或UGT2B7的抑制劑，也不是CYP1A2的誘導劑。體外試驗顯示，letermovir並非OATP2B1、OCT1、OCT2或OAT1的抑制劑。

表6：藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Letermovir之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物的劑量	Letermovir的劑量	使用/未使用併用藥物時之Letermovir PK的幾何平均比率[90% CI] (無任何影響=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
抗黴菌藥物					
fluconazole	單劑 400毫克PO	單劑 480毫克P	1.11	1.06	1.28



		O	(1.01, 1.23)	(0.93, 1.21)	(1.15, 1.43)
itraconazole	200毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次 PO	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)	1.90 (1.58, 2.28)
抗分枝桿菌藥物					
rifampin	單劑 600毫克PO	單劑 480毫克P O	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)	2.01 (1.59, 2.54)
	單劑 600毫克IV	單劑 480毫克P O	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)	0.78 (0.65, 0.93)
	600毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次 PO	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)	0.14 (0.11, 0.19)
	600毫克 每日一次PO (於投予rifampin的24小時 後給藥) [†]	480毫克 每日一次 PO	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)	0.09 (0.06, 0.12)
免疫抑制劑					
cyclosporine	單劑 200毫克PO	240毫克 每日一次 PO	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)	2.06 (1.81, 2.35)
mycophenolate mofetil	單劑 1克PO	480毫克 每日一次 PO	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)	1.39 (1.12, 1.74)
tacrolimus	單劑 5毫克PO	80毫克 每日兩次 PO	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)	1.02 (0.93, 1.12)
縮寫字：PO=口服 * Tacrolimus為C12hr [†] 這些數據為投予最後一劑rifampin 24小時後的rifampin對letermovir的影響。					

表7：藥物交互作用：在使用Letermovir或與Letermovir合併投予的情況下，併用藥物之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物的劑量	Letermovir的劑量	使用/未使用Letermovir時之併用藥物PK的幾何平均比率[90% CI]
------	---------	---------------	---



			(無任何影響=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
CYP3A受質					
midazolam	單劑 1毫克IV	240毫克 每日一次PO	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)	2.74 (2.16, 3.49)
	單劑 2毫克PO	240毫克 每日一次PO	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)	無資料
P-gp受質					
digoxin	單劑 0.5毫克PO	240毫克 每日兩次PO	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)	0.90 (0.84, 0.96)
免疫抑制劑					
cyclosporine	單劑 50毫克PO	240毫克 每日一次PO	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)	2.19 (1.80, 2.66)
mycophenolate mofetil	單劑 1克PO	480毫克 每日一次PO	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)	1.04 (0.86, 1.27)
tacrolimus	單劑 5毫克PO	480毫克 每日一次PO	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)	2.53 (2.12, 3.03)
sirolimus	單劑 2毫克PO	480毫克 每日一次PO	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)	3.15 (2.80, 3.55)
抗黴菌劑與抗病毒劑					
acyclovir	單劑 400毫克PO	480毫克 每日一次PO	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)	1.13 (0.94, 1.36)
fluconazole	單劑 400毫克PO	單劑 480毫克PO	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)	1.04 (1.00, 1.08)
itraconazole	200毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次PO	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)	0.67 (0.61, 0.73)
posaconazole	單劑 300毫克PO	480毫克 每日一次PO	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)	1.10 (0.94, 1.30)
voriconazole	200毫克 每日兩次PO	480毫克 每日一次PO	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)	0.49 (0.42, 0.57)
HMG-CoA還原酶抑制劑					
atorvastatin	單劑 20毫克PO	480毫克 每日一次PO	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)	3.62 (2.87, 4.55)

口服避孕藥					
ethinyl estradiol (EE) /levonorgestrel (LNG)	單劑0.03毫克 EE PO	480毫克 每日一次PO	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)	1.57 (1.45, 1.70)
	單劑0.15毫克 LNG PO		1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)	1.38 (1.32, 1.46)
縮寫字：PO=口服 * Voriconazole為C12hr					

12 臨床試驗資料

12.1 接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]

HSCT後第14週(約100天)的預防性治療

為評估對屬於CMV再活化高風險病人之移植受贈者採用PREVYMIS預防療法來預防CMV感染或相關疾病的效果，一項多中心、雙盲、安慰劑對照第3期試驗(P001，NCT02137772)曾針對接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]評估PREVYMIS的療效。受試者於隨機分組(2:1)後分別接受PREVYMIS 480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)或安慰劑的治療。隨機分組時並依研究中心與進入研究時的CMV再活化的風險程度進行分層。於進行HSCT後(HSCT後第0天至第28天之間的任何時間)開始試驗藥物，並持續使用到HSCT後第14週。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVYMIS的劑量都相同。受試者每週進行一次CMV DNA監測，直到HSCT後第14週，然後每兩週監測一次，直到HSCT後第24週，且如果認為CMV病毒血症的情形具有臨床意義，則開始進行標準治療，亦即CMV先發治療。持續追蹤受試者至HSCT後第48週。

在565位接受治療的受試者中，有70位受試者在開始使用試驗藥物之前即發現患有CMV病毒血症，並因此被排除於療效分析之外。療效分析族群包括325位接受PREVYMIS治療的受試者(包括91位接受至少一劑IV劑量的受試者)，以及170位接受安慰劑治療的受試者(包括41位接受至少一劑IV劑量的受試者)。對無法進行口服治療(如無法忍受經口服藥)的受試者，視研究人員的判斷而定，可使用IV配方的PREVYMIS。開始使用研究藥物的中位時間為移植術後8天。基礎期時有34%的受試者達到移植成功的標準。受試者的中位年齡為55歲(範圍：18至76歲)；有57%為男性；84%為白人；9%為亞洲人；2%為黑人或非裔美國人；並有7%為西班牙人或拉丁美洲人。

在基礎期時，有30%的受試者帶有下列一種(含)以上的與CMV再活化風險升高有關的因子(高風險分層)：下列三個人類白血球抗原(HLA)基因座有至少一個不相符的HLA配對親屬(兄弟姊妹)捐贈者：HLA-A、B或DR；半套相符的捐贈者；下列四個HLA基因座有至少一個不相符的非親屬捐贈者：HLA-A、B、C及DRB1；採用臍帶血做為幹細胞的來源；採用體外去除T細胞的移植體；第2級(含)以上並須使用全身性皮質類固醇治療的移植體抗宿主疾病(GVHD)。其餘70%的受試者並不符合這些高風險分層的標準，因此都被納入低風險分層。此外，有48%的受試者已接受骨髓去除療法，51%正在接受cyclosporine治療，並有43%正在接受tacrolimus治療。最常見的導致必須進行移植手術的主要因為急性骨髓性白血病(38%)、骨髓發育不良症候群(16%)及淋巴瘤(12%)。



具臨床意義的CMV感染

試驗P001的主要療效終點指標為到HSCT後第24週時，具臨床意義之CMV感染(預防失敗)的發生率。具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的器官疾病，或因CMV病毒血症(須經Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan®分析方法確認，其LLoQ為137 IU/mL，約相當於150 copies/mL)及受試者的臨床狀況而開始進行抗CMV先發治療(PET)。計畫書預設對高風險分層及低風險分層的受試者，於試驗藥物治療期間開始進行PET之CMV DNA閾值的建議指標分別為≥150 copies/mL或>300 copies/mL。從第14週開始到第24週，高風險分層及低風險分層之受試者的閾值皆為>300 copies/mL。採取未完成者=治療失敗(NC=F)的原則，在HSCT後第24週之前即退出試驗或缺失HSCT後第24週時之結果的受試者都視為治療失敗。

試驗P001的療效相關結果如表8所示。

表8：試驗P001之HSCT受贈者中的第24週療效相關結果(採NC=F分析方式，FAS族群)

參數	Letemovir (N=325)	安慰劑 (N=170)
預防性治療失敗的受試者比例	38%	61%
失敗的原因*		
在第24週前發生具臨床意義的CMV感染 [†]	18%	42%
因經過確認的CMV病毒血症而開始進行PET	16%	40%
發生CMV終端器官疾病	2%	2%
在第24週之前即退出研究 [‡]	17%	16%
缺失第24週回診時間範圍內的結果	3%	3%
依分層調整後的治療差異 (Letemovir-安慰劑) [§]		
差異(95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6) [¶]	

* 失敗的類別彼此互無交集，並且是以依高低順序列出的類別層級為基礎。

[†] 到第14週時，有8%的PREVYMIS組受試者及39%的安慰劑組受試者發生具臨床意義的CMV感染。

[‡] 退出研究的原因包括不良事件、死亡、無法追蹤、醫師的決定、以及受試者自己決定退出。

[§] 療效反應率方面之治療差異的95% CIs與p值乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(高或低風險)計算而得的調和平均值進行加權。

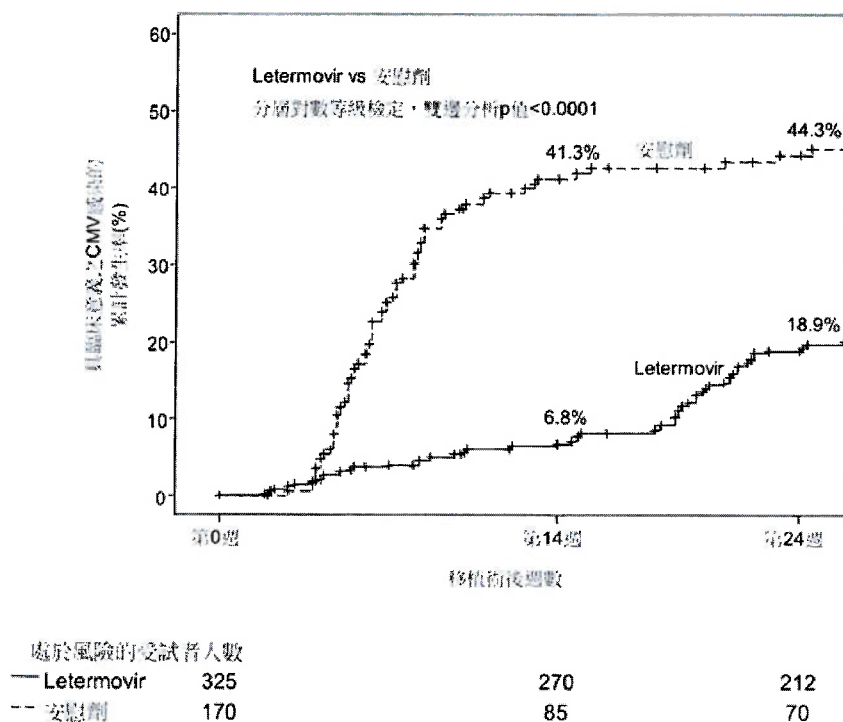
[¶] p值<0.0001。

註：FAS=全分析集族群；FAS族群包括於隨機分組後接受過至少一劑研究藥物的受試者，但不包括基礎期時即帶有可檢出之CMV DNA的受試者。缺失數值的處理方式：未完成者=治療失敗(NC=F)原則。在NC=F的原則下，失敗的定義為發生具臨床意義的CMV感染、或提早退

出研究、或缺失HSCT後第24週回診時間範圍內的結果。

CMV再活化高風險分層與低風險分層中的療效相關結果大致相當。發生具臨床意義之CMV感染的時間如圖1所示。

圖1：P001：到移植術後第24週時，HSCT受贈者發生具臨床意義之CMV感染的時間的Kaplan-Meier圖(FAS族群)



事後分析的結果顯示，在使用PREVYMIS治療的受試者中，於HSCT後第14週至第24週期間發生具臨床意義的CMV感染，可能和基礎期時屬於CMV再活化高風險分層、發生GVHD、以及於隨機分組後的任何時間使用類固醇等因素有關。

死亡率

HSCT後第24週時，在letermovir組與安慰劑組中，所有原因之死亡率(Kaplan-Meier事件發生率)分別為12%與17%，HSCT後第48週時分別為24%與28%。

HSCT後第14週(約100天)至第28週(約200天)的預防性治療

在一項於接受異體HSCT之成人CMV血清陽性受贈者[R+]所進行的多中心、雙盲、安慰劑對照的第3期試驗中(P040, NCT03930615)，曾針對具有晚發性CMV感染及相關疾病風險的病人，評估從HSCT後第14週(約100天)延長至第28週(約200天)PREVYMIS預防性治療的療效。符合資格且完成以PREVYMIS預防性治療直到HSCT後約100天之受試者，從HSCT後第14週至第28週以隨機分組(2:1)接受PREVYMIS或安慰劑。受試者接受PREVYMIS 480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)或安慰劑。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVYMIS的劑量都相同。對受試者進行主要療效終點指標的監測至HSCT後第28週，並在停止治療後持續追蹤至HSCT後第48週。

在218位接受治療的受試者中，有144位受試者接受PREVYMIS，74位接受安慰劑。年齡中位數為55歲(範圍：20至74歲)；有62%為男性；79%為白人；11%為亞洲人；2%為黑人；並有



10%為西班牙人或拉丁美洲人。

在進入試驗時，所有受試者都有晚發性CMV感染及相關疾病的風險因子，其中64%的受試者有兩個或更多風險因子。這些風險因子包括：下列三個HLA基因座有至少一個不相符的HLA配對親屬(兄弟姊妹)捐贈者：HLA-A、B或DR；半套相符的捐贈者；下列四個HLA基因座有至少一個不相符的非親屬捐贈者：HLA-A、B、C及DRB1；採用臍帶血做為幹細胞的來源；採用體外去除T細胞的移植體；接受anti-thymocyte globulin；接受alemtuzumab；每天使用劑量 ≥ 1 毫克/公斤體重的全身性prednisone (或等效藥物)。最常見導致必須進行移植手術的原因為急性骨髓性白血病(42%)、急性淋巴性白血病(15%)及骨髓發育不良症候群(11%)。

具臨床意義的CMV感染

試驗P040的主要療效終點指標為，HSCT第28週後具臨床意義之CMV感染的發生率。具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的終端器官疾病，或因經過確認的CMV病毒血症及受試者的臨床狀況而開始進行抗CMV PET。採取觀察到失敗(OF)的原則，發生具臨床意義之CMV感染或因病毒血症而提前退出試驗的受試者都視為治療失敗。

試驗P040的療效結果如表9所示。基於受試者特性(年齡、性別、種族)和晚發性CMV感染及相關疾病的風險因子，療效結果於各個子群間一致。

表9：試驗P040中具有晚發性CMV感染及相關疾病風險之HSCT受贈者的療效相關結果(採OF分析方式，FAS族群)

參數	PREVMIS (約200天PREVMIS) (N=144)	安慰劑 (約100天PREVMIS) (N=74)
失敗*	2.8%	18.9%
到第28週時發生具臨床意義的CMV感染 [†]	1.4%	17.6%
因經過確認的CMV病毒血症而開始進行PET	0.7%	14.9%
發生CMV終端器官疾病	0.7%	2.7%
在第28週之前因CMV病毒血症而退出研究	1.4%	1.4%
依分層調整後的治療差異(PREVMIS(約200天PREVMIS)-安慰劑(約100天PREVMIS)) ‡		
差異(95% CI)	-16.1 (-25.8, -6.5) [§]	

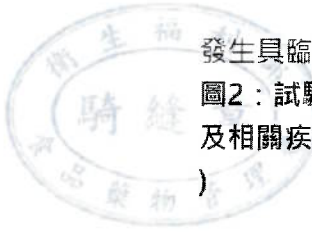
* 失敗的類別彼此互無交集，並且是以依高低順序列出的類別層級為基礎。

[†] 具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的終端器官疾病(經過證實或有可能)，或因經過確認的CMV病毒血症及受試者的臨床狀況而開始進行PET。

[‡] 療效反應率方面之治療差異的95% CIs與p值乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(是或不是半套相符的捐贈者)計算而得的調和平均值進行加權。採用單邊p值 ≤ 0.0249 來宣稱達到統計顯著性。

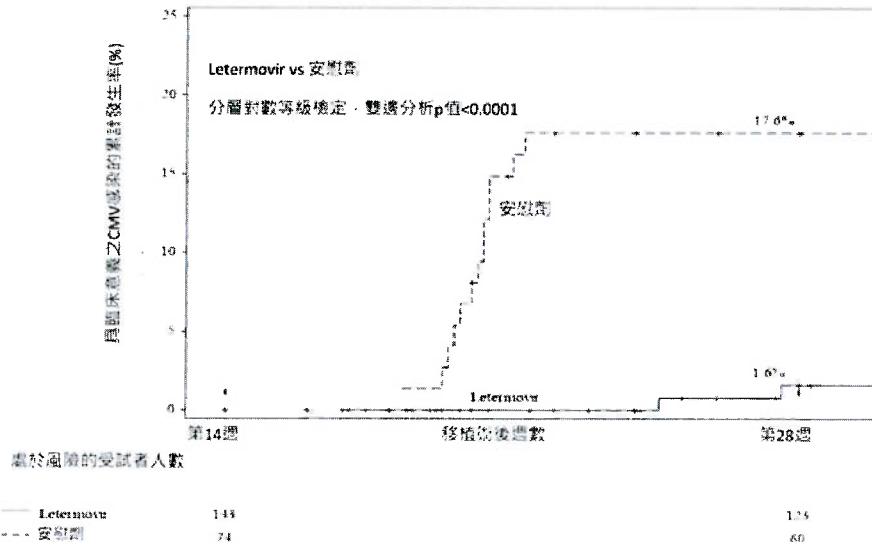
[§] p值 = 0.0005

缺失數值的處理方式：觀察到失敗(OF)原則。在OF的原則下，失敗的定義為從HSCT後第14週(約100天)至第28週(約200天)期間，發生具臨床意義的CMV感染、或因CMV病毒血症而提早退出研究。



發生具臨床意義之 CMV 感染的時間如圖2所示。

圖2：試驗P040中從移植術後第14週(約100天)至第28週(約200天)期間，具有晚發性CMV感染及相關疾病風險之HSCT受贈者發生具臨床意義之CMV感染的時間的Kaplan-Meier圖(FAS族群)



12.2 接受來自CMV血清陽性捐贈者之腎臟移植的成人CMV血清陰性受贈者[D+/R-]

為評估使用PREVYMIS預防性治療對腎臟移植受贈者來預防CMV相關疾病的效果，一項多中心、雙盲、活性藥物對照的不劣性第3期試驗(P002, NCT03443869)曾針對具有高風險之成人腎臟移植受贈者[D+/R-]評估PREVYMIS的療效。受試者於隨機分組(1:1)後分別接受PREVYMIS或valganciclovir的治療。PREVYMIS投予480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)。隨機分組時並依誘導期間使用或未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法進行分層。於進行腎臟移植後第0天至第7天之間開始使用試驗藥物，並持續使用到移植術後第28週(約200天)。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVYMIS的劑量都相同。監測受試者直到移植術後第52週。

在589位接受治療的受試者中，有292位受試者接受PREVYMIS，297位接受valganciclovir。年齡中位數為51歲(範圍：18至82歲)；有72%為男性；84%為白人；2%為亞洲人；9%為黑人；17%為西班牙人或拉丁美洲人；並有60%接受來自自己故捐贈者的腎臟。最常見的導致必須進行移植手術的主要原因為先天性囊性腎病(17%)、高血壓(16%)及糖尿病/糖尿病腎病變(14%)。

CMV相關疾病

試驗P002的主要療效終點指標為，移植術後第52週，CMV相關疾病(CMV終端器官疾病或CMV症候群，經獨立裁決委員會確認)的發生率。採取觀察到失敗(OF)的原則，因任何原因提早退出試驗或缺失時間點資料的受試者不視為治療失敗。

試驗P002的療效結果如表10所示

表10：P002中腎臟移植受贈者的療效相關結果(採OF分析方式，FAS族群)

參數	PREVYMIS (N=289)	Valganciclovir (N=297)
到第52週時發生CMV相關疾病*	10%	12%



依分層調整後的治療差異(PREVMIS-V valganciclovir) [†] 差異(95% CI)	-1.4 (-6.5, 3.8) [‡]
* CMV相關疾病案例係經過獨立裁決委員會確認。 [†] 療效反應率方面之治療差異的95% CIs乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(誘導期間使用/未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法)計算而得的調和平均值進行加權。 [‡] 根據10%的非劣性邊界，PREVMIS不劣於valganciclovir。 缺失數值的處理方式：觀察到失敗(OF)原則。在OF的原則下，因任何原因提早退出試驗的受試者不視為治療失敗。 註：隨機分組到PREVMIS組的受試者有接受acyclovir用於預防單純皰疹病毒(HSV)和水痘帶狀皰疹病毒(VZV)。隨機分組到valganciclovir組的受試者接受acyclovir的安慰劑。	

所有子群組間的療效相當，包括誘導期間使用/未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法。相較於valganciclovir組在移植術後第28週有5位受試者發生CMV相關疾病，PREVMIS組中沒有受試者發生CMV相關疾病。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

錠劑：

PREVMIS 240毫克錠劑為黃色橢圓形錠劑；錠劑的一面刻有「591」字樣，另一面刻有公司的商標。

PREVMIS 480毫克錠劑為粉紅色、橢圓形、兩面凸起的錠劑，一面刻有「595」字樣，另一面刻有公司的商標。

錠劑的包裝為每盒28顆裝。

注射劑：

PREVMIS為240毫克(每小瓶12毫升)或480毫克(每小瓶24毫升)的無菌、澄清靜脈輸注用溶液，並可能含有少量與產品相關的半透明或白色微粒。最終的輸注用溶液乃是以0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液稀釋而得。

此單劑小瓶為盒裝，每盒裝有一支240毫克單劑小瓶或一支480毫克單劑小瓶。

13.2 效期

請見外盒。

13.3 儲存條件

錠劑：

請將PREVMIS錠劑存放於30°C以下的環境。

注射劑：

請將PREVMIS注射劑小瓶存放於25°C以下的環境。

13.4 儲存注意事項

錠劑：

請將PREVYMIS錠劑置於原始包裝中存放，待使用時再取出。

注射劑：

請置於原始包裝盒中存放，以避免暴露於光線。

14 病人使用須知

藥物交互作用

應告知病人PREVYMIS可能會與某些藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人向其健康照護人員說明是否使用任何處方藥、非處方藥或草藥製品[參見用法及用量(3.3.1)、禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)與交互作用(7)]。

投藥指示

應囑咐病人切勿漏服藥物，並應依照健康照護人員建議的治療期間持續使用PREVYMIS治療。應密切囑咐病人，如果漏服一劑PREVYMIS，應於當天記起時立即服用，不可略過當天劑量。如果病人直到服用下一劑的時間才想起來，則應指示他們略過漏服的藥物，回復正常的服藥時程，並對病人強調規則服藥的重要性。應囑咐病人切勿在下次服藥時服用兩倍劑量，或是服用超過處方指示的劑量。

貯存

應囑咐病人將PREVYMIS錠劑置於原始包裝中存放，待使用時再取出[參見包裝及儲存(13)]。

15 其他

版本

uspi-mk8228-mf-1711r000

CCDS-MK8228-MF-112022

MSD-000026076-TW-20240315

滅巨斯膜衣錠240毫克及480毫克

製造廠: MSD International GmbH

廠址: Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

分包裝廠: Organon Heist bv

廠址: Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

滅巨斯輸注用濃縮溶液20毫克/毫升

製造廠: MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

廠址: Dublin Road, Carlow Co. Carlow, Ireland

包裝廠: Organon Heist bv

廠址: Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區信義路五段106號12樓

製造廠

MSD International GmbH

Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

Organon Heist bv

Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

113.04.12



藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓



滅巨斯輸注用濃縮溶液20毫克/毫升

Prevymis Concentrate for Solution for Infusion 20mg/mL

衛部藥輸字 第 027559 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2024-04-18

1 性狀

PREVYMIS含有letermovir，這是一種CMV DNA末端酶複合物的抑制劑，可口服或靜脈輸注給藥。

1.1 有效成分及含量

PREVYMIS有240毫克與480毫克的錠劑。

PREVYMIS也有240毫克與480毫克的靜脈輸注用注射劑。

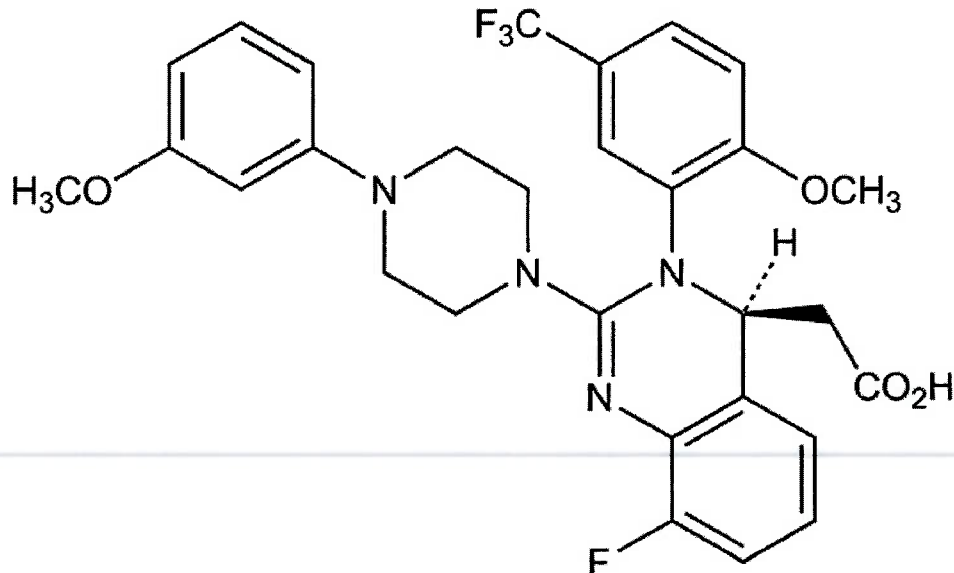
有效成分

PREVYMIS錠劑含有240毫克或480毫克letermovir。

PREVYMIS注射劑為澄清、不含防腐劑的無菌溶液，並可能含有少量半透明或白色微粒，單劑小瓶裝，每小瓶含有240毫克或480毫克。每1毫升溶液含有20毫克letermovir。

Letermovir的分子式為 $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ ，分子量為572.55。Letermovir的化學名為(4S)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid。Letermovir極微溶於水。

Letermovir的化學結構為：



1.2 賦形劑

PREVYMIS錠劑含有下列非活性成分：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮25、膠狀無水型二氧化矽、硬脂酸鎂，並覆有一層膜衣，膜衣中含有下列非活性成分：單水乳糖、羥丙甲纖維素2910、二氧化鈦、三乙酸甘油酯、黃色氧化鐵、以及(僅480毫克錠劑)紅色氧化鐵。並添加棕櫚

蠟做為拋光劑。

每1毫升PREVYMIS靜脈輸注用注射劑溶液含有下列非活性成分：hydroxypropyl betadex (150毫克)、氯化鈉(3.1毫克)、氫氧化鈉(1.2毫克)、以及注射用水。氫氧化鈉的量可加以調整，使pH值達到約7.5。

1.3 劑型

錠劑

- PREVYMIS 240毫克錠劑
- PREVYMIS 480毫克錠劑

注射劑

- PREVYMIS 240毫克/12毫升(20毫克/毫升) 注射劑
- PREVYMIS 480毫克/24毫升(20毫克/毫升) 注射劑

1.4 藥品外觀

錠劑

- PREVYMIS 240毫克錠劑為黃色橢圓形錠劑；錠劑的一面刻有「591」字樣，另一面刻有公司的商標。
- PREVYMIS 480毫克錠劑為粉紅色、橢圓形、兩面凸起的錠劑，一面刻有「595」字樣，另一面刻有公司的商標。

注射劑

- PREVYMIS 240毫克/12毫升(20毫克/毫升)注射劑為單劑小瓶，澄清靜脈輸注用溶液。
- PREVYMIS 480毫克/24毫升(20毫克/毫升)注射劑為單劑小瓶，澄清靜脈輸注用溶液。

2 適應症

- 2.1 適用於接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]，藉以預防巨細胞病毒(CMV)感染及相關疾病。
- 2.2 適用於屬於高風險的成人腎臟移植受贈者(捐贈者CMV血清陽性/受贈者CMV血清陰性[D+/R-])，藉以預防CMV相關疾病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

PREVYMIS™錠劑

- 可隨食物或不隨食物服用。
- 整粒吞服不可嚼碎。

PREVYMIS™注射劑

- PREVYMIS注射劑必須透過無菌、0.2微米或0.22微米、聚醚砜(PES)製的管線內過濾器給藥。
- 應透過周邊或中央靜脈導管靜脈輸注給藥，以固定速率在1小時內輸注完畢。
- 切勿以快速靜脈注射的方式給藥。

3.1.1 成人病人的建議劑量

PREVYMIS的建議劑量為每日一次以口服或靜脈輸注的方式投予480毫克。與cyclosporine併用時，應調整PREVYMIS的劑量[參見用法及用量(3.3)]。



PREVYMIS注射劑(含有hydroxypropyl betadex)僅可用於無法進行口服治療的病人。當病人能夠使用口服藥物時，應即轉換成口服用的PREVYMIS。視醫師的判斷而定，PREVYMIS錠劑與注射劑可交替使用，且轉換配方時並不須調整劑量。

HSCT

應於HSCT後第0天至第28天之間(移植成功[engraftment]之前或之後)開始使用PREVYMIS，並持續使用至HSCT後第100天。對於具有晚發性CMV感染及相關疾病風險的病人，可持續使用PREVYMIS至HSCT後200天。

腎臟移植

應於腎臟移植術後當天至術後7天之間開始使用PREVYMIS，並持續使用至移植術後200天。

3.2 調製方式

3.2.1 靜脈輸注溶液的製備及給藥

PREVYMIS注射劑為30毫升單劑小瓶裝，每小瓶含有240毫克/12毫升(20毫克/毫升)或480毫克/24毫升(20毫克/毫升)。這兩種含量的製備及給藥指示都相同。

PREVYMIS小瓶僅供單次使用。瓶內未用完的藥品都應予以丟棄。

製備及給藥指示

- PREVYMIS必須先經過稀釋才可供靜脈輸注(IV)使用。
- 稀釋前應檢視小瓶的內容物是否變色或含有微粒異物。PREVYMIS注射劑為澄清無色的溶液，並可能含有少量與產品相關的半透明或白色微粒。如果溶液有混濁、變色的現象，或含有少量半透明或白色微粒以外的物質，切勿使用這支小瓶。
- 切勿使用材質含有polyurethane或塑化劑diethylhexyl phthalate (DEHP)的IV輸注袋與輸注套組來投予PREVYMIS注射劑。不含phthalate的材質也不含DEHP。
- 切勿振搖PREVYMIS小瓶。
- 將一支單劑小瓶的PREVYMIS注射劑加入含有0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)的250毫升預充IV輸注袋中，然後輕輕混合。切勿振搖。只有0.9%氯化鈉及5%葡萄糖與PREVYMIS注射劑具有化學及物理相容性。
- 應使用可相容的IV輸注袋及輸注套組的材質。PREVYMIS注射劑可與下列IV輸注袋及輸注套組的材質相容。投予PREVYMIS注射劑時不建議使用任何未列於以下清單中的IV輸注袋或輸注套組的材質(註：投予PREVYMIS注射劑時不建議使用含有polyurethane的IV輸注管線)。

IV輸注袋的材質：

聚氯乙烯(PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)及聚烯烴(聚丙烯及聚乙烯)

輸注套組的材質：

PVC、聚乙烯(PE)、聚丁二烯(PBD)、矽橡膠(SR)、苯乙烯-丁二烯共聚物(SBC)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物(SBS)、聚苯乙烯(PS)

塑化劑：

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

導管：

放射線不透性聚氨基甲酸乙酯

- 一旦稀釋之後，PREVYMIS溶液會形成澄清、無色至黃色的溶液。在此範圍內的顏色變異並不會影響本品的性質。投予注射用藥品之前，應目視檢查稀釋溶液是否有微粒異物或變色的現象。
- 如果稀釋後的溶液有混濁、變色的現象，或含有少量半透明或白色微粒以外的物質



- 應予以丟棄。
- 稀釋後的溶液在室溫下可維持安定達24小時，在2°C至8°C (36°F至46°F)的冷藏狀態下可維持安定達48小時(此時間已包含稀釋溶液在輸注期間存留於輸注袋中的時間)。
- 稀釋後的溶液必須透過無菌、0.2微米或0.22微米PES製的管線內過濾器給藥。
- 切勿透過無菌、0.2微米或0.22微米PES製之管線內過濾器以外的過濾器投予稀釋後的溶液。
- 應透過周邊導管或中央靜脈導管在1小時期間以固定速率靜脈輸注投予輸注袋中的全部內容物[參見用法用量(3.1)]。

3.2.2 相容的靜脈注射用藥品

相容的藥品

曾針對PREVYMIS注射劑與特定注射用藥品在兩種常用稀釋劑中的物理相容性進行評估。PREVYMIS不可與除了下列藥品以外的其他藥品及稀釋劑混和物透過同一靜脈導管(或套管)合併給藥。請參閱個別併用藥物的處方資訊，確認合併投藥的相容性。

使用0.9%氯化鈉注射液(USP)製備PREVYMIS與藥品時的相容藥品清單

Ampicillin sodium、ampicillin sodium/sulbactam sodium、anti-thymocyte globulin、caspofungin、daptomycin、fentanyl citrate、fluconazole、furosemide、人類胰島素、magnesium sulfate、methotrexate、micafungin。

使用0.5%葡萄糖注射液(USP)製備PREVYMIS與藥品時的相容藥品清單

Amphotericin B (脂質複合物製劑)*、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 (脂質複合物製劑)可與PREVYMIS相容。不過，Amphotericin B (微脂粒製劑)則不相容[參見調製方式(3.2.3)]。

3.2.3 不相容的靜脈注射用藥品與其他器材

不相容的藥品

PREVYMIS注射劑與下列藥品之間具有物理不相容性：amiodarone hydrochloride、amphotericin B (微脂粒製劑)、aztreonam、cefepime hydrochloride、ciprofloxacin、cyclosporine、diltiazem hydrochloride、filgrastim、gentamicin sulfate、levofloxacin、linezolid、lorazepam、midazolam HCl、mycophenolate mofetil hydrochloride、ondansetron、palonosetron。

不相容的IV輸注袋與輸注套組材質

PREVYMIS輸注用濃縮溶液與含有diethylhexyl phthalate (DEHP)塑化劑及polyurethane的IV輸注套組管線不相容。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 與Cyclosporine併用時的劑量調整方式

口服或靜脈輸注用的PREVYMIS和cyclosporine併用時，應將PREVYMIS的劑量降低至240毫克每日一次[參見交互作用(7.1、7.2、7.3)與藥物動力學特性(11)]。

- 當開始使用PREVYMIS之後才開始與cyclosporine併用時，則下一劑PREVYMIS的劑量應降低至240毫克每日一次。



- 當開始併用PREVYMIS和cyclosporine之後停用cyclosporine時，則下一劑PREVYMIS的劑量應提高至480毫克每日一次。
- 如果因cyclosporine濃度過高而暫時中斷投予cyclosporine時，則不須調整PREVYMIS的劑量。

3.3.2 用於腎功能不全的病人

- 對肌酸酐廓清率(CLcr)高於10毫升/分鐘的病人，並不須依腎功能不全的情形調整PREVYMIS的劑量[參見特殊族群注意事項(6.7)與藥物動力學特性(11)]。
- 在CLcr為10毫升/分鐘或更低的病人或接受透析治療的病人方面，目前並無足夠的資料可對PREVYMIS的劑量是否調整做出建議。
- 在CLcr低於50毫升/分鐘並接受PREVYMIS注射劑治療的病人中，可能會發生靜脈注射劑溶媒(hydroxypropyl betadex)蓄積的現象。對這些病人，應嚴密監測血清肌酸酐濃度。

3.3.3 用於肝功能不全的病人

對輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，並不須調整PREVYMIS的劑量。PREVYMIS不建議用於重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的病人[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

3.4 病人監視

在HSCT病人使用PREVYMIS預防性治療結束之後，建議監視是否發生CMV再活化。

4 禁忌

- PREVYMIS禁用於正在接受pimozide或麥角生物鹼治療的病人。
 - Pimozide：對正在接受pimozide治療的病人，合併投予PREVYMIS可能會因letermovir的細胞色素P450 3A (CYP3A)抑制作用而導致pimozide的濃度升高，從而導致QT間期延長及尖端扭轉型室性心搏過速(torsades de pointes) [參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。
 - 麥角生物鹼：對正在接受麥角生物鹼治療的病人，合併投予PREVYMIS可能會因letermovir的CYP3A抑制作用而導致麥角生物鹼(ergotamine與dihydroergotamine)的濃度升高，這可能會導致麥角中毒[參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。
- 在合併投予cyclosporine的情況下，PREVYMIS禁止與pitavastatin及simvastatin併用。與PREVYMIS加cyclosporine同時給藥可能會導致pitavastatin或simvastatin的濃度明顯升高，這可能會引發肌肉病變或橫紋肌溶解症[參見警語及注意事項(5.1)與交互作用(7.2、7.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

因藥物交互作用而發生不良反應或導致療效降低的風險

將PREVYMIS與某些藥物併用可能會引發可能具重要意義的藥物交互作用，其中有些可能會引發不良反應(PREVYMIS或併用藥物的)或導致PREVYMIS或併用藥物的療效降低[參見禁忌(4)與交互作用(7.1、7.2、7.3)]。

對這些可能具重要意義之藥物交互作用的預防或控制措施，請參見表1。在使用PREVYMIS治療之前與治療期間都應考慮到發生藥物交互作用的可能性；並應監視是否發生與PREVYMIS及併用藥物相關的不良反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

目前並無足夠的人體試驗資料可據以確認PREVYMIS是否會對懷孕結果帶來風險。在動物生殖研究中，於器官發生期間投藥之後，在較人類於人類建議劑量(RHD)下所達到之曝藥量高出11倍的letermovir曝藥量(AUC)下，曾在大鼠中觀察到胚胎-胎兒發育毒性(包括胎兒畸形)。在兔子的試驗中，在母體毒性劑量下(letermovir曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出2倍)，發現包括自發性流產、著床後流失增加、以及骨骼異常的胚胎-胎兒發育毒性。在一項大鼠出生前後發育研究中，在較人類於RHD劑量下所達到之曝藥量高出約2倍的母體letermovir曝藥量下，曾觀察到整窩仔鼠死亡的現象(參見試驗資料)。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

曾對懷孕的大鼠於懷孕第6至17天口服投予0、10、50或250毫克/公斤/日的letermovir。在250毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約11倍)曾觀察到發育毒性，包括骨骼畸形與臍帶縮短。此外，在此劑量下也曾觀察到胎兒體重減輕與骨骼異常(母體毒性所致)。在50毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約3倍)，並未觀察到任何胚胎-胎兒毒性。

曾對懷孕的兔子於懷孕第6至20天口服投予0、25、75或225毫克/公斤/日的letermovir。在母體毒性劑量下(225毫克/公斤/日；曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)曾觀察到發育毒性，包括自發性流產、著床後流失增加、以及骨骼異常。在75毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量低於人類在RHD劑量下所達到的曝藥量)，並未觀察到任何胚胎-胎兒毒性。

在出生前後發育研究中，曾對懷孕的大鼠於懷孕第6天至哺乳第22天口服投予0、10、45或180毫克/公斤/日的letermovir。在180毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)，到產後/哺乳第4天時，23隻懷孕母鼠中有5隻發生因死產或可能母鼠疏忽所致的整窩仔鼠死亡現象。存活的仔鼠在此劑量下，出現陰道開口與耳廓展開輕微發育遲緩的現象，同時伴隨著減緩體重增加的速度。在45毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量和人類於RHD劑量下所達到的曝藥量相當)，並未觀察到任何毒性反應。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並不確知letermovir是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。

對授乳大鼠投藥之後發現，letermovir會出現於授乳大鼠的乳汁中，以及餵哺母乳之仔鼠的血液中(參見試驗資料)。

應同時考慮授乳對幼兒發育及健康的效益、母親對PREVYMIS的臨床需要，以及PREVYMIS或母親的潛在疾病對授乳之幼兒的任何可能不良影響。

試驗資料

一項授乳研究顯示，對授乳大鼠於產後/授乳第10天靜脈投藥(10毫克/公斤)之後，letermovir會分泌進入乳汁。在出生前後發育研究中，在產後/授乳第21天亦可於餵哺母乳之仔鼠的血液中檢出letermovir。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

目前並無任何關於letermovir對人類生育力之影響方面的資料。在公大鼠中曾觀察到因睪丸毒性而導致生育力降低的現象[參見藥理特性(10.3)]。

6.4 小兒

PREVYMIS用於18歲以下之病人的安全性與療效尚未確立。

6.5 老年人

在試驗001中使用PREVYMIS治療的373位受試者中，有56位(15%)受試者為65歲(含)以上。在試驗040中使用PREVYMIS治療的144位受試者中，有32位(22%)受試者為65歲(含)以上。在試驗002中使用PREVYMIS治療的292位受試者中，有48位(16%)受試者為65歲(含)以上。在每個試驗中，老年受試者與較年輕之受試者中的安全性與療效表現大致相當。並不須依年齡調整PREVYMIS的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

6.6 肝功能不全

對輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，並不須調整PREVYMIS的劑量。PREVYMIS不建議用於重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的病人[參見藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

對CLcr高於10毫升/分鐘(依據Cockcroft-Gault公式)的病人，並不須依腎功能不全的情形調整PREVYMIS的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。目前並不確知PREVYMIS用於末期腎病病人(CLcr低於10毫升/分鐘)(包括接受透析治療的病人)的安全性。

在CLcr低於50毫升/分鐘並接受PREVYMIS注射劑治療的病人中，可能會發生靜脈注射劑溶媒(hydroxypropyl betadex)蓄積的現象。應嚴密監測這些病人的血清肌酸酐濃度。

7 交互作用

7.1 其他藥物對PREVYMIS造成影響的可能性

Letermovir乃是陰離子運輸多肽1B1/3 (OATP1B1/3)與P醣蛋白(P-gp)等運輸蛋白及UDP-葡萄糖醛酸轉移酶1A1/3 (UGT1A1/3)酵素的作用受質。將PREVYMIS和會抑制OATP1B1/3運輸蛋白的藥物併用可能會導致letermovir的血中濃度升高(表1)。

不建議將PREVYMIS和強效及中效的運輸蛋白(如P-gp)及/或酵素(如UGTs)誘導劑併用，因為可能會降低letermovir的血中濃度。強效的誘導劑舉例如rifampin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, 聖約翰草(貫葉連翹)，中效的誘導劑舉例如nafcillin, thioridazine, modafinil, bosentan, efavirenz, etravirine 以及nevirapine (參見表1)。

與rifampin併用會導致初期出現認為不具臨床關聯性的letermovir血中濃度升高的現象(因OATP1B1/3受到抑制)，在繼續與rifampin併用之後，則會出現具臨床關聯性的letermovir血中濃度降低的現象[參見藥物動力學特性(11)中的表7]。

7.2 PREVYMIS對其他藥物造成影響的可能性

將PREVYMIS和midazolam併用會導致midazolam的血中濃度升高，這表示letermovir是一種中效的CYP3A抑制劑[參見藥物動力學特性(11)]。將PREVYMIS和屬於CYP3A受質的藥物併用可能會導致併用之CYP3A受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象(表1) [參見禁忌(4)與警語及注意事項(5.1)]。

Letermovir是一種OATP1B1/3運輸蛋白抑制劑。將PREVYMIS和屬於OATP1B1/3運輸蛋白受質的藥物併用可能會導致併用之OATP1B1/3運輸蛋白受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象

(表1)。

在PREVYMIS與cyclosporine合併投予的情況下，與併用藥物發生CYP3A及OATP1B1/3媒介性藥物交互作用的程度可能會有所不同。請參見cyclosporine之處方資訊中的cyclosporine藥物交互作用相關資訊。

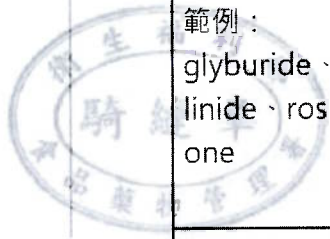
7.3 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

如果因使用PREVYMIS治療而調整了併用藥物的劑量，在PREVYMIS的治療結束之後應重新調整劑量。

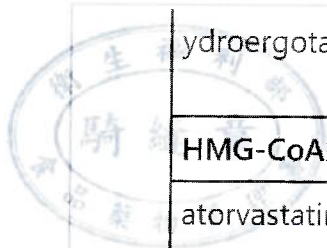
已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表1所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對PREVYMIS所進行的研究為依據，或是預期使用PREVYMIS時可能會發生的藥物交互作用[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)、以及藥物動力學特性(11)]。

表1：可能具重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用研究的結果或預測的交互作用，可能會建議改變劑量* (表中的資訊係適用於將PREVYMIS與併用藥物合併投予但未使用Cyclosporine的情況，除非另外指明)

併用藥物的類別及/或廓清途徑： 藥物名稱	對濃度的影響 [†]	臨床意見
抗心律不整藥物		
amiodarone	↑ amiodarone	在併用期間，建議進行嚴密的臨床監視，確認是否發生與amiodarone相關的不良事件。將amiodarone與PREVYMIS併用時，應經常監測amiodarone的濃度。
抗生素		
nafcillin	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與nafcillin併用。
抗凝血劑		
warfarin	↓ warfarin	將PREVYMIS與warfarin併用時，應經常監測國際標準化比值(INR)。 [‡]
抗痙攣藥物		
carbamazepine	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與carbamazepine併用。
phenobarbital	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與phenobarbital併用。
phenytoin	↓ letermovir ↓ phenytoin	不建議將PREVYMIS與phenytoin併用。
抗糖尿病藥物		



範例： glyburide、repaglinide、rosiglitazone	↑ glyburide ↑ repaglinide ↑ rosiglitazone	將PREVMIS與glyburide、repaglinide或rosiglitazone併用時，應經常監測血糖濃度。 [‡] 當PREVMIS與cyclosporine併用時，不建議使用repaglinide。
抗黴菌藥物		
voriconazole [§]	↓ voriconazole	如果必須與voriconazole併用，應嚴密監視是否出現voriconazole療效降低的現象。 [‡]
抗分枝桿菌藥物		
rifabutin	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與rifabutin併用。
rifampin [§]	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與rifampin併用。
抗精神病藥物		
pimozide	↑ pimozide	禁止併用，因為有發生QT間期延長及尖端扭轉型室性心搏過速的風險[參見禁忌(4)]。
thioridazine	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與thioridazine併用。
內皮素拮抗劑		
bosentan	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與bosentan併用。
草藥製劑		
聖約翰草(貫葉連翹)	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與聖約翰草併用。
HIV藥物		
efavirenz	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與efavirenz併用。
etravirine	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與etravirine併用。
nevirapine	↓ letermovir	不建議將PREVMIS與nevirapine併用。
麥角生物鹼		
ergotamine、dih	↑ ergotami	禁止併用，因為有發生麥角中毒的風險[參見禁忌(4)]。



hydroergotamine	ne · dihydroergotamine	
HMG-CoA還原酶抑制劑		
atorvastatin [§]	↑ atorvastatin	將PREVYMIS與atorvastatin併用時，atorvastatin的劑量切勿超過每日20毫克。 [§] 應嚴密監視病人是否發生肌肉病變與橫紋肌溶解。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，不建議使用atorvastatin。
pitavastatin · simvastatin	↑ HMG-CoA還原酶抑制劑	不建議將PREVYMIS與pitavastatin或simvastatin併用。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，禁止使用pitavastatin或simvastatin，因為pitavastatin或simvastatin的濃度及發生肌肉病變或橫紋肌溶解的風險會明顯升高[參見禁忌(4)]。
fluvastatin · lovastatin · pravastatin · rosuvastatin	↑ HMG-CoA還原酶抑制劑	將PREVYMIS與這些statin類藥物併用時，可能須降低statin類藥物的劑量。 [‡] 應嚴密監視病人是否發生肌肉病變與橫紋肌溶解。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，不建議使用lovastatin。 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，請參閱statin類藥物之處方資訊中的具體statin類藥物給藥建議。
免疫抑制劑		
cyclosporine [§]	↑ cyclosporine ↑ letermovir	應將PREVYMIS的劑量降低至240毫克每日一次[參見用法及用量(3.3.1)與藥物動力學特性(11)]。 在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測cyclosporine的全血濃度，並據以調整cyclosporine的劑量。 [‡]
sirolimus [§]	↑ sirolimus	將PREVYMIS與sirolimus併用時，在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測sirolimus的全血濃度，並據以調整sirolimus的劑量。 [‡] 將PREVYMIS與cyclosporine及sirolimus併用時，請參閱sirolimus之處方資訊中的具體sirolimus給藥建議。 [‡]
tacrolimus [§]	↑ tacrolimus	在使用PREVYMIS治療期間與停用PREVYMIS之後，應經常監測tacrolimus的全血濃度，並據以調整tacrolimus的劑量。 [‡]
氫離子幫浦抑制劑		
omeprazole	↓ omeprazole	可能需進行臨床監測及劑量調整。



	le	
pantoprazole	↓ pantoprazole	可能需進行臨床監測及劑量調整。
促清醒劑		
modafinil	↓ letermovir	不建議將PREVYMIS與modafinil併用。
CYP3A受質		
範例：alfentanil、fentanyl、midazolam及quinidine	↑ CYP3A受質	將PREVYMIS與CYP3A受質併用時，請參閱處方資訊中關於將該CYP3A受質與中效CYP3A抑制劑合併投予的說明。 [§] 當PREVYMIS與cyclosporine併用時，其對CYP3A受質的聯合影響可能和強效的CYP3A抑制劑類似。請參閱處方資訊中關於將該CYP3A受質與強效CYP3A抑制劑合併投予的說明。 [§] CYP3A受質pimozide與麥角生物鹼禁止使用[參見禁忌(4)]。
<p>* 此表並未完全列出所有的資料。</p> <p>† ↓ = 降低，↑ = 升高</p> <p>‡ 請參閱個別藥物的處方資訊。</p> <p>§ 這些交互作用都已經過研究確認[參見藥物動力學特性(11)]。</p>		

7.4 與PREVYMIS不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

在針對letermovir與acyclovir、digoxin、mycophenolate mofetil、fluconazole、itraconazole、posaconazole、ethinyl estradiol及levonorgestrel所進行的臨床藥物-藥物交互作用研究中，並未發現任何具臨床意義的交互作用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

接受異體HSCT的成人CMV血清陽性受贈者[R+]

HSCT後第14週(約100天)的預防性治療

有一項第3期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(P001)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有565位受試者於隨機分組後使用PREVYMIS (N=373)或安慰劑(N=192)治療至HSCT後第

14週。不良事件包括受試者在使用研究藥物期間及結束使用/停用研究藥物後2週內所通報的不良事件。在PREVYMIS組中，通報發生不良事件與實驗室檢驗異常的平均時間要比安慰劑組長約22%。

心臟不良事件：

接受PREVYMIS治療之受試者中的心臟不良事件發生率(13%) (不論研究人員評估是否具因果關係)要高於接受安慰劑治療的受試者(6%)。最常見的心臟不良事件為心搏過速(有4%的PREVYMIS組受試者及2%的安慰劑組受試者通報)與心房纖維顫動(有3%的PREVYMIS組受試者及1%的安慰劑組受試者通報)。在發生一種(含)以上之心臟不良事件的受試者中，85%的PREVYMIS組受試者及92%的安慰劑組受試者其所通報的事件為輕度或中度。

常見不良事件

在PREVYMIS組中有至少10%之受試者發生且發生頻率較安慰劑組高出至少2%之不良事件的發生率摘列於表2。

表2：在試驗P001中，有≥10%使用PREVYMIS治療之HSCT受贈者發生，且發生頻率較安慰劑組高出至少2%的所有等級不良事件

不良事件	PREVYMIS (N=373)	安慰劑 (N=192)
噁心	27%	23%
腹瀉	26%	24%
嘔吐	19%	14%
周邊水腫	14%	9%
咳嗽	14%	10%
頭痛	14%	9%
疲倦	13%	11%
腹痛	12%	9%

整體而言，兩組因發生不良事件而停用試驗藥物的受試者比例大致相當(PREVYMIS組受試者為13%，安慰劑組受試者為12%)。最常導致停用試驗藥物的不良事件為噁心，有2%的PREVYMIS組受試者及1%的安慰劑組受試者發生。有1位從口服用PREVYMIS轉換成IV PREVYMIS的受試者在第一次輸注之後發生伴隨中度呼吸困難的過敏反應，並因而停止治療。

實驗室檢驗異常

於治療期間或停止治療後2週內通報的特定實驗室檢驗異常如下表所示。

表3：試驗P001中的特定實驗室檢驗異常

	PREVYMIS N=373	安慰劑 N=192
絕對嗜中性白血球計數(cells/ μ L)		
< 500	19%	19%
500 – < 750	4%	7%

750 – < 1000	8%	9%
血紅素(g/dL)		
< 6.5	2%	1%
6.5 – < 8.0	14%	15%
8.0 – < 9.5	41%	43%
血小板(cells/ μ L)		
< 25000	27%	21%
25000 – < 50000	17%	18%
50000 – < 100000	20%	30%
血清肌酸酐(mg/dL)		
> 2.5	2%	3%
> 1.5 – 2.5	17%	20%

在PREVYMIS組中，移植成功engraftment(定義為移植術後有連續3天的絕對嗜中性白血球計數 $\geq 500/\text{mm}^3$)的中位時間為19天，安慰劑組則為18天。

HSCT後第14週(約100天)至第28週(約200天)的預防性治療

有一項第3期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(P040)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有218位受試者完成以PREVYMIS預防性治療直到HSCT後約100天，於隨機分組後使用PREVYMIS (N=144)或安慰劑(N=74)治療至HSCT後第28週(約200天)，並且追蹤安全性至HSCT後第48週。不良事件於受試者使用試驗藥物時，或完成/停藥兩週內通報。

PREVYMIS 組有至少10%受試者通報之不良事件，包括腹瀉(PREVYMIS組為12%；安慰劑組為12%)和噁心(PREVYMIS，11%；安慰劑，18%)。有5% PREVYMIS 受試者和1%安慰劑受試者因發生不良事件停用試驗藥物。沒有任何不良事件導致停用試驗藥物被認為與藥物有關。心臟不良事件發生率(無論是否有試驗主持人評估因果關係)在 PREVYMIS 和安慰劑組中為 4%；沒有任何一組心臟不良事件通報超過一次。

成人腎臟移植受贈者[D+/R-]

有一項第3期隨機、雙盲、活性藥物對照試驗(P002)曾針對PREVYMIS的安全性進行評估，在這項試驗中有589位受試者使用PREVYMIS (N=292)或valganciclovir (N=297)治療至移植術後第28週。不良事件於受試者使用試驗藥物時，或完成/停藥兩週內通報。

在PREVYMIS組中有至少10%受試者通報一種不良事件，即腹瀉，發生率高於valganciclovir (PREVYMIS組為32%；valganciclovir組為29%)。有4% PREVYMIS組受試者和14% valganciclovir組受試者因發生不良事件而停用試驗藥物。最常通報導致停用試驗藥物的不良事件為嗜中性白血球低下(PREVYMIS組為1%；valganciclovir組為2%)和白血球減少症(PREVYMIS組為1%；valganciclovir組為5%)。

相較於valganciclovir組，移植術後第28週，發生白血球減少症或嗜中性白血球低下(白血球減少症或嗜中性白血球低下的不良事件，即白血球總數 < 3500 cells/ μ L，或絕對嗜中性白血球計數 < 1000 cells/ μ L)的受試者比例，在PREVYMIS組中較低(PREVYMIS組為26%；valganciclovir組為64%)。

實驗室檢驗異常

直到移植術後第28週通報的特定實驗室檢驗異常如下表所示。

表4：試驗P002中的特定實驗室檢驗異常

	PREVYMIS N=292	Valganciclovir N=297
絕對嗜中性白血球計數(cells/ μ L)		
< 500	2%	7%
500 – < 750	1%	2%
750 – < 1000	1%	7%
血紅素(g/dL)		
< 6.5	1%	0%
6.5 – < 8.0	4%	4%
8.0 – < 9.5	30%	32%
血小板(cells/ μ L)		
< 25000	0%	0%
25000 – < 50000	0%	0%
50000 – < 100000	1%	3%
白血球(cells/ μ L)		
< 1000	1%	2%
1000 – < 2000	5%	16%
2000 – < 3500	16%	36%
血清肌酸酐(mg/dL)		
> 2.5	22%	21%
> 1.5 – 2.5	51%	52%

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

目前並無任何特別針對PREVYMIS使用過量的解毒劑。如果用藥過量，建議應監視病人是否出現不良反應，並施以適當的症狀治療。

目前並不確知透析是否可使PREVYMIS有意義地自全身循環中移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

PREVYMIS為可對抗CMV的抗病毒藥物[參見微生物學(10.2.1)]。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在一項針對健康受試者所進行的完整QT試驗中，在治療的靜脈給藥(IV)劑量下或核准IV劑量的2倍劑量下，letermovir都不會使QTc間期延長至具有臨床相關性的程度。

10.2.1 微生物學

作用機轉

Letermovir會抑制病毒DNA之修飾及組裝所必需的CMV DNA末端酶複合物(pUL51、pUL56與pUL89)。生化鑑定與電子顯微鏡檢查的結果顯示，letermovir會影響單位長度正常之基因組的生成，也會干擾病毒粒子的成熟。針對具letermovir抗藥性之病毒進行基因型鑒定的結果證實，letermovir會作用於末端酶複合物。

抗病毒活性

在一項細胞培養感染模型試驗中，letermovir對所收集之臨床CMV分離病毒株的平均EC₅₀值為2.1 nM (0.7 nM至6.1 nM，n = 74)。不同CMV gB基因型(gB1=29；gB2=27；gB3=11；gB4=3)的EC₅₀值並無任何明顯差異。

複合療法的抗病毒活性

將letermovir與CMV DNA聚合酶抑制劑(cidofovir、foscarnet或ganciclovir)併用時，並未發現抗病毒活性受到拮抗的現象。

病毒抗藥性

細胞培養試驗

曾在細胞培養試驗中篩選出對letermovir之敏感性降低的CMV突變種，且這些抗藥性突變都是出現於UL51、UL56和UL89。抗藥性相關的取代反應係出現於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)和pUL89 (N320H、D344E)。帶有這些胺基酸取代反應之重組CMV突變種的EC₅₀值要比野生型標準病毒高出1.6至9,300倍。

臨床研究

在一項針對131位HSCT受贈者評估使用letermovir或安慰劑治療之結果的第2b期試驗中，曾針對自12位預防失敗並可取得治療中分析樣本的letermovir治療組受試者中所取得的樣本進行UL56特定區段(胺基酸231至369) DNA序列分析。有一位受試者帶有letermovir抗藥性取代反應pUL56 V236M。

在一項第3期試驗中(P001)，曾針對自50位接受至少一劑試驗藥物但預防失敗並可取得分析樣本的letermovir治療組受試者中所取得的樣本，進行UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析。一共在3位受試者中檢出4種抗藥性相關取代反應，且都出現於pUL56：V236M、C325W與R369T、以及E237G，但沒有兩位受試者發生相同位置的取代。

在一項第3期試驗中(P040)，曾針對自32位預防失敗或因CMV病毒血症而提前停藥的受



試者(無論治療組為何)中所取得的樣本，進行UL51、UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析。並未檢出超過經確效之分析法限值的letermovir抗藥性相關取代反應。在一項第3期試驗中(P002)，曾針對自52位接受letermovir治療但發生CMV相關疾病或因CMV病毒血症而提前停藥的受試者中所取得的樣本，進行UL51、UL56與UL89完整譯碼區段DNA序列分析。並未檢出超過經確效之分析法限值的letermovir抗藥性相關取代反應。

交叉抗藥性

本品與同類別以外的藥物之間不太可能會發生交叉抗藥性。Letermovir對帶有會引發CMV DNA聚合酶抑制劑(cidofovir、foscarnet與ganciclovir)抗藥性之取代反應的病毒族群仍具有完整的對抗活性。這些DNA聚合酶抑制劑對帶有會引發letermovir抗藥性之取代反應的病毒族群也具有完整的對抗活性。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

Letermovir在體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用中國倉鼠卵巢細胞所進行的染色體變異分析、以及一項活體小鼠微核研究。

在一項為期6個月，於RasH2基因轉殖小鼠的研究中，在最高測試劑量下(雄性150毫克/公斤/天，雌性300毫克/公斤/天)，Letermovir未顯示具致癌性。基於對現有的毒理學數據和CMV特異性標的的綜合評估，預期Letermovir對人類不具致癌性。

生育力損害

在一項以大鼠進行的生育力與早期胚胎發育研究中，在較人類於RHD劑量下所達到之曝藥量高出約5倍的letermovir曝藥量(AUC)下，並未發現letermovir會對雌性生育力造成任何影響。

在雄性大鼠生育力研究中，在 ≥ 180 毫克/公斤/日的劑量下(曝藥量高於或等於人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的3倍)，曾觀察到與不可逆之睪丸毒性相關的生育力降低現象。在所達到之letermovir曝藥量(AUC)與人類於RHD劑量下所達到之曝藥量相當的劑量下，並未觀察到任何影響生育力或影響睪丸的作用[參見藥理特性(10.3.2)]。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

在大鼠的試驗中，在 ≥ 180 毫克/公斤/日之劑量下(曝藥量高於或等於人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的3倍)所觀察到之睪丸毒性的特徵為睪丸重量減輕、雙側曲精小管變性、精蟲計數與活動力降低，以致最終造成雄性大鼠生育力降低。在一項使用達到240毫克/公斤/日之劑量(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約2倍)的猴子睪丸毒性試驗，或一項使用達到250毫克/公斤/日之劑量(曝藥量較人類於RHD劑量下所達到的曝藥量高出約3倍)的小鼠一般毒理學試驗中，皆未發現雄性生殖系統毒性。

11 藥物動力學特性

Letermovir的藥物動力學特性如表5所示。

表5：PREVYMIS的吸收、分佈、代謝、排除(ADME)與藥物動力學特性*

HSCT受贈者中的藥物動力學	
療法	PREVYMIS的穩定狀態AUC (ng•hr/mL)中位數(90%預測區間)

每日一次480毫克口服·未併用cyclosporine	34,400 (16,900, 73,700)
每日一次480毫克IV·未併用cyclosporine	100,000 (65,300, 148,000)
每日一次240毫克口服·併用cyclosporine	60,800 (28,700, 122,000)
每日一次240毫克IV·併用cyclosporine	70,300 (46,200, 106,000)
腎臟移植受贈者的藥物動力學	
療法	PREVMIS的穩定狀態AUC (ng•hr/mL)中位數(90%預測區間)
每日一次480毫克口服·未併用cyclosporine	62,200 (28,900, 145,000)
每日一次240毫克口服·併用cyclosporine	57,700 (26,900, 135,000)
健康受試者中的藥物動力學	
療法 每日一次480毫克口服	PREVMIS的穩定狀態幾何平均AUC與C _{max} C _{max} : 13,000 ng/mL AUC : 71,500 ng•hr/mL
劑量比例關係	口服或IV投予單劑或多劑PREVMIS 240毫克與480毫克之後的表現高於劑量比例關係
蓄積率†	C _{max} : 1.03 AUC : 1.22
達到穩定狀態的時間	9-10天
吸收	
生體可用率	投予PREVMIS但未合併cyclosporine的健康受試者：在240毫克至480毫克的口服劑量範圍內為94% 投予PREVMIS但未合併cyclosporine的HSCT受贈者：在每日一次口服480毫克的劑量下為35% 投予PREVMIS合併cyclosporine的HSCT受贈者：在每日一次口服240毫克的劑量下為85% 投予PREVMIS但未合併cyclosporine的腎臟移植受贈者：在每天一次口服480毫克的劑量下為60%
T _{max} 中位數 (hr)	1.5至3.0小時
食物的影響(相對於空腹) ‡	AUC : 99.63% [84.27% - 117.80%] C _{max} : 129.82% [104.35% -161.50%]
分佈	
穩定狀態分佈體積(平均值)	對HSCT受贈者IV給藥之後為45.5公升
體外試驗中的人類血漿蛋白結合率(%)	在0.2至50毫克/升的濃度範圍內為99%

體外試驗中的血液-血漿比率	在0.1至10毫克/升的濃度範圍內為0.56
代謝	
體外試驗中的代謝途徑	UGT1A1/1A3 (少量)
血漿中的藥物相關成分	97%為未改變的原形藥物 在血漿中並未檢出任何主要代謝物
排除	
排除途徑	肝臟吸收(OATP1B1/3)
平均終端排除半衰期(小時)	PREVYMIS 480毫克IV每日一次的劑量後為12小時
糞便排出的劑量比例(%)§	93%
尿液排出的劑量比例(%)§	<2%
糞便中的原型藥物比例(%)§	70%
<p>* 在健康受試者的研究中所獲得的數值，除非另外指明。</p> <p>† 根據幾何平均值。</p> <p>‡ 這些數值乃是從針對自然對數轉換值所進行之線性混和效應模型轉換回來的幾何平均比率[進食/空腹]與90%信賴區間。所進用的餐食為標準高脂高熱量餐食(33克蛋白質、65克碳水化合物、58克脂肪；總熱量920大卡)。</p> <p>§ 在質量平衡研究中單次口服投予經放射標記的letermovir。</p>	

特殊族群

兒童族群

目前尚未評估過letermovir在18歲以下之病人中的藥物動力學表現。

年齡、性別、種族和體重

年齡(18至82歲)、性別、種族(白人與非白人)和體重(不超過100公斤)並不會對letermovir的藥物動力學造成具臨床意義的影響。

腎功能不全

腎功能不全族群的臨床研究

在中度(eGFR高於或等於30至59毫升/分鐘/1.73米²)及重度(eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米²)腎功能不全的受試者中，letermovir的AUC分別要比健康受試者高出約1.9倍及1.4倍。

腎臟移植後

根據群體藥物動力學分析，在輕度(CLcr高於或等於60至低於90毫升/分鐘)、中度(CLcr高於或等於30至低於60毫升/分鐘)及重度(CLcr高於或等於15至低於30毫升/分鐘)腎功能不全的受試者中，letermovir的AUC分別要比CLcr高於或等於90毫升/分鐘的受試者高出約1.1倍、1.3倍及1.4倍。

靜脈注射劑

靜脈注射用letermovir配方中的hydroxypropyl betadex主要是透過腎絲球過濾作用排除。在重度腎功能不全病人的研究文獻中已報導過hydroxypropyl betadex的排除會降低。

肝功能不全

在中度(Child-Pugh B級[CP-B]，7-9分)及重度(Child-Pugh C級[CP-C]，10-15分)肝功能不全的受試

者中，letermovir的AUC分別要比健康受試者高出約1.6倍及3.8倍。

藥物交互作用研究

曾在健康受試者進行PREVYMIS和可能併用的藥物或常用於做為藥物動力學交互作用探測劑的藥物之藥物交互作用研究(參見表6和表7)。

體外試驗的結果顯示，letermovir是CYP3A、CYP2D6、UGT1A1與UGT1A3等藥物代謝酵素及OATP1B1/3與P-gp運輸蛋白的受質。根據體內人體試驗的資料，氧化代謝被認定是次要的排除途徑。OATP1B1/3的抑制劑可能會導致letermovir的血中濃度升高。因itraconazole抑制P-gp/BCRP而使letermovir血中濃度發生改變的程度並不具臨床關聯性。因抑制UGTs而發生letermovir血中濃度之改變程度，預期不具臨床關聯性。Rifampin對藥物酵素(如UGTs)及/或運輸蛋白(如P-gp)的誘導作用可能會導致letermovir的血中濃度出現具臨床關聯性的降低現象；因此，不建議將強效與中效的誘導劑和letermovir併用[參見交互作用(7.1)、表1、以及表6]。

根據體外試驗的結果，letermovir的代謝並非經由CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2E1、CYP4A11、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15或UGT2B17的媒介。體外試驗顯示，letermovir的運輸並非經由OATP2B1、OCT1、OAT1、BCRP或MRP2的媒介。

體外試驗顯示，letermovir是一種具時間依賴性的CYP3A抑制劑及誘導劑。PREVYMIS與midazolam合併投與會導致midazolam的暴藥量升高，這表示letermovir對CYP3A的淨作用為中度抑制(參見表7)。根據這些結果，將PREVYMIS與CYP3A受質合併投與可能會使CYP3A受質的血中濃度升高[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)、交互作用(7.2, 7.3)、以及表1]。體外試驗顯示

，letermovir是一種可逆轉的CYP2C8抑制劑。與PREVYMIS併用時，CYP2C8受質的血中濃度預期會升高[參見交互作用(7.3)中的表1]。與PREVYMIS併用會降低voriconazole的暴藥量，很可能是因為voriconazole的排除途徑(CYP2C9與CYP2C19)受到誘導所致。將PREVYMIS與CYP2C9及CYP2C19的受質併用可能會降低CYP2C9及CYP2C19受質的血中濃度[參見交互作用(7.3)中的表1]。體外試驗顯示，letermovir是CYP2B6誘導劑；目前並不確知其臨床關聯性。

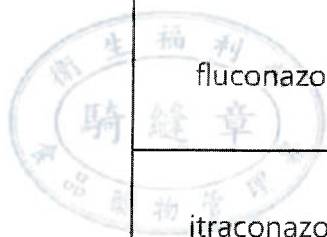
體外試驗顯示，letermovir會抑制排出運輸蛋白P-gp、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、多重抗藥性相關蛋白2 (MRP2)、OAT3、以及肝臟吸收運輸蛋白OATP1B1/3。

PREVYMIS與OATP1B1/3運輸蛋白的受質(如atorvastatin，一種已知的CYP3A、OATP1B1/3及BCRP的作用受質)併用可能會使OATP1B1/3受質的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象[參見交互作用(7.3)中的表1]。在臨床研究中，與PREVYMIS合併投與之後，digoxin (P-gp受質)或acyclovir (OAT3受質)的血中濃度皆未出現任何具臨床關聯性的變化(參見表7)。尚未在臨床研究中評估letermovir對BCRP、BSEP及MRP2受質的影響；目前並不確知其臨床關聯性。

根據體外試驗的結果，letermovir並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9或UGT2B7的抑制劑，也不是CYP1A2的誘導劑。體外試驗顯示，letermovir並非OATP2B1、OCT1、OCT2或OAT1的抑制劑。

表6：藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Letermovir之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物的劑量	Letermovir的劑量	使用/未使用併用藥物時之Letermovir PK的幾何平均比率[90% CI] (無任何影響=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
抗黴菌藥物					



fluconazole	單劑 400毫克PO	單劑 480毫克PO	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)	1.28 (1.15, 1.43)
itraconazole	200毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次 PO	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)	1.90 (1.58, 2.28)
抗分枝桿菌藥物					
rifampin	單劑 600毫克PO	單劑 480毫克PO	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)	2.01 (1.59, 2.54)
	單劑 600毫克IV	單劑 480毫克PO	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)	0.78 (0.65, 0.93)
	600毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次 PO	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)	0.14 (0.11, 0.19)
	600毫克 每日一次PO (於投予rifampin的24小時 後給藥) [†]	480毫克 每日一次 PO	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)	0.09 (0.06, 0.12)
免疫抑制劑					
cyclosporine	單劑 200毫克PO	240毫克 每日一次 PO	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)	2.06 (1.81, 2.35)
mycophenolate mofetil	單劑 1克PO	480毫克 每日一次 PO	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)	1.39 (1.12, 1.74)
tacrolimus	單劑 5毫克PO	80毫克 每日兩次 PO	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)	1.02 (0.93, 1.12)
縮寫字：PO=口服 * Tacrolimus為C12hr [†] 這些數據為投予最後一劑rifampin 24小時後的rifampin對letermovir的影響。					

表7：藥物交互作用：在使用Letermovir或與Letermovir合併投予的情況下，併用藥物之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物	Letermovir	使用/未使用Letermovir時之
------	------	------------	--------------------



	的劑量	的劑量	併用藥物PK的幾何平均比率[90% CI] (無任何影響=1.00)		
			AUC	Cmax	C24hr*
CYP3A受質					
midazolam	單劑 1毫克IV	240毫克 每日一次PO	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)	2.74 (2.16, 3.49)
	單劑 2毫克PO	240毫克 每日一次PO	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)	無資料
P-gp受質					
digoxin	單劑 0.5毫克PO	240毫克 每日兩次PO	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)	0.90 (0.84, 0.96)
免疫抑制劑					
cyclosporine	單劑 50毫克PO	240毫克 每日一次PO	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)	2.19 (1.80, 2.66)
mycophenolate mofetil	單劑 1克PO	480毫克 每日一次PO	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)	1.04 (0.86, 1.27)
tacrolimus	單劑 5毫克PO	480毫克 每日一次PO	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)	2.53 (2.12, 3.03)
sirolimus	單劑 2毫克PO	480毫克 每日一次PO	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)	3.15 (2.80, 3.55)
抗黴菌劑與抗病毒劑					
acyclovir	單劑 400毫克PO	480毫克 每日一次PO	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)	1.13 (0.94, 1.36)
fluconazole	單劑 400毫克PO	單劑 480毫克PO	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)	1.04 (1.00, 1.08)
itraconazole	200毫克 每日一次PO	480毫克 每日一次PO	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)	0.67 (0.61, 0.73)
posaconazole	單劑 300毫克PO	480毫克 每日一次PO	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)	1.10 (0.94, 1.30)
voriconazole	200毫克 每日兩次PO	480毫克 每日一次PO	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)	0.49 (0.42, 0.57)
HMG-CoA還原酶抑制劑					
atorvastatin	單劑	480毫克	3.29	2.17	3.62

	20毫克PO	每日一次PO	(2.84, 3.82)	(1.76, 2.67)	(2.87, 4.55)
口服避孕藥					
ethinyl estradiol (EE) /levonorgestrel (LNG)	單劑0.03毫克 EE PO	480毫克 每日一次PO	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)	1.57 (1.45, 1.70)
	單劑0.15毫克 LNG PO		1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)	1.38 (1.32, 1.46)
縮寫字：PO=口服 * Voriconazole為C12hr					

12 臨床試驗資料

12.1 接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]

HSCT後第14週(約100天)的預防性治療

為評估對屬於CMV再活化高風險病人之移植受贈者採用PREVYMIS預防療法來預防CMV感染或相關疾病的效果，一項多中心、雙盲、安慰劑對照第3期試驗(P001，NCT02137772)曾針對接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人CMV血清陽性受贈者[R+]評估PREVYMIS的療效。受試者於隨機分組(2:1)後分別接受PREVYMIS 480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)或安慰劑的治療。隨機分組時並依研究中心與進入研究時的CMV再活化的風險程度進行分層。於進行HSCT後(HSCT後第0天至第28天之間的任何時間)開始試驗藥物，並持續使用到HSCT後第14週。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVYMIS的劑量都相同。受試者每週進行一次CMV DNA監測，直到HSCT後第14週，然後每兩週監測一次，直到HSCT後第24週，且如果認為CMV病毒血症的情形具有臨床意義，則開始進行標準治療，亦即CMV先發治療。持續追蹤受試者至HSCT後第48週。

在565位接受治療的受試者中，有70位受試者在開始使用試驗藥物之前即發現患有CMV病毒血症，並因此被排除於療效分析之外。療效分析族群包括325位接受PREVYMIS治療的受試者(包括91位接受至少一劑IV劑量的受試者)，以及170位接受安慰劑治療的受試者(包括41位接受至少一劑IV劑量的受試者)。對無法進行口服治療(如無法忍受經口服藥)的受試者，視研究人員的判斷而定，可使用IV配方的PREVYMIS。開始使用研究藥物的中位時間為移植術後8天。基礎期時有34%的受試者達到移植成功的標準。受試者的中位年齡為55歲(範圍：18至76歲)；有57%為男性；84%為白人；9%為亞洲人；2%為黑人或非裔美國人；並有7%為西班牙人或拉丁美洲人。

在基礎期時，有30%的受試者帶有下列一種(含)以上的與CMV再活化風險升高有關的因子(高風險分層)：下列三個人類白血球抗原(HLA)基因座有至少一個不相符的HLA配對親屬(兄弟姊妹)捐贈者：HLA-A、B或DR；半套相符的捐贈者；下列四個HLA基因座有至少一個不相符的非親屬捐贈者：HLA-A、B、C及DRB1；採用臍帶血做為幹細胞的來源；採用體外去除T細胞的移植體；第2級(含)以上並須使用全身性皮質類固醇治療的移植體抗宿主疾病(GVHD)。其餘70%的受試者並不符合這些高風險分層的標準，因此都被納入低風險分層。此外，有48%的受試者已接受骨髓去除療法，51%正在接受cyclosporine治療，並有43%正在接受tacrolimus治療。最常

見的導致必須進行移植手術的主要原因為急性骨髓性白血病(38%)、骨髓發育不良症候群(16%)及淋巴瘤(12%)。

具臨床意義的CMV感染

試驗P001的主要療效終點指標為到HSCT後第24週時，具臨床意義之CMV感染(預防失敗)的發生率。具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的器官疾病，或因CMV病毒血症(須經Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan®分析方法確認，其LLOQ為137 IU/mL，約相當於150 copies/mL)及受試者的臨床狀況而開始進行抗CMV先發治療(PET)。計畫書預設對高風險分層及低風險分層的受試者，於試驗藥物治療期間開始進行PET之CMV DNA閾值的建議指標分別為 ≥ 150 copies/mL或 > 300 copies/mL。從第14週開始到第24週，高風險分層及低風險分層之受試者的閾值皆為 > 300 copies/mL。採取未完成者=治療失敗(NC=F)的原則，在HSCT後第24週之前即退出試驗或缺失HSCT後第24週時之結果的受試者都視為治療失敗。

試驗P001的療效相關結果如表8所示。

表8：試驗P001之HSCT受贈者中的第24週療效相關結果(採NC=F分析方式，FAS族群)

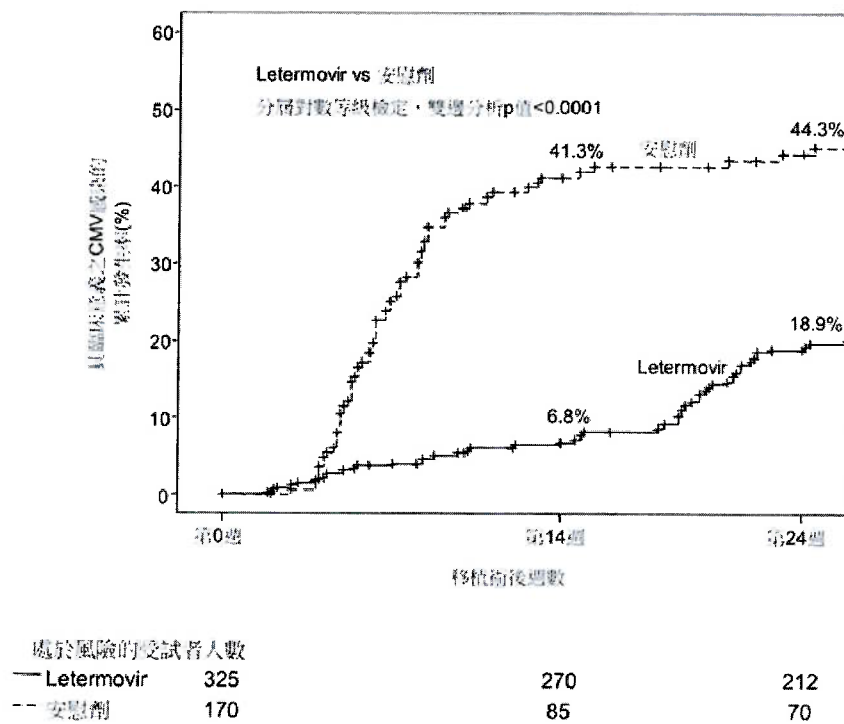
參數	Letermovir (N=325)	安慰劑 (N=170)
預防性治療失敗的受試者比例	38%	61%
失敗的原因*		
在第24週前發生具臨床意義的CMV感染 [†]	18%	42%
因經過確認的CMV病毒血症而開始進行PET	16%	40%
發生CMV終端器官疾病	2%	2%
在第24週之前即退出研究 [‡]	17%	16%
缺失第24週回診時間範圍內的結果	3%	3%
依分層調整後的治療差異 (Letermovir-安慰劑) [§]	-23.5 (-32.5, -14.6) [¶]	
差異(95% CI)		
* 失敗的類別彼此互無交集，並且是以依高低順序列出的類別層級為基礎。		
[†] 到第14週時，有8%的PREVYMIS組受試者及39%的安慰劑組受試者發生具臨床意義的CMV感染。		
[‡] 退出研究的原因包括不良事件、死亡、無法追蹤、醫師的決定、以及受試者自己決定退出。		
[§] 療效反應率方面之治療差異的95% CIs與p值乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(高或低風險)計算而得的調和平均值進行加權。		
[¶] p值 < 0.0001 。		
註：FAS=全分析集族群；FAS族群包括於隨機分組後接受過至少一劑研究藥物的受試者，但		



不包括基礎期時即帶有可檢出之CMV DNA的受試者。缺失數值的處理方式：未完成者=治療失敗(NC=F)原則。在NC=F的原則下，失敗的定義為發生具臨床意義的CMV感染、或提早退出研究、或缺失HSCT後第24週回診時間範圍內的結果。

CMV再活化高風險分層與低風險分層中的療效相關結果大致相當。發生具臨床意義之CMV感染的時間如圖1所示。

圖1：P001：到移植術後第24週時，HSCT受贈者發生具臨床意義之CMV感染的時間的Kaplan-Meier圖(FAS族群)



事後分析的結果顯示，在使用PREVMIS治療的受試者中，於HSCT後第14週至第24週期間發生具臨床意義的CMV感染，可能和基礎期時屬於CMV再活化高風險分層、發生GVHD、以及於隨機分組後的任何時間使用類固醇等因素有關。

死亡率

HSCT後第24週時，在letermovir組與安慰劑組中，所有原因之死亡率(Kaplan-Meier事件發生率)分別為12%與17%，HSCT後第48週時分別為24%與28%。

HSCT後第14週(約100天)至第28週(約200天)的預防性治療

在一項於接受異體HSCT之成人CMV血清陽性受贈者[R+]所進行的多中心、雙盲、安慰劑對照的第3期試驗中(P040, NCT03930615)，曾針對具有晚發性CMV感染及相關疾病風險的病人，評估從HSCT後第14週(約100天)延長至第28週(約200天)PREVMIS預防性治療的療效。符合資格且完成以PREVMIS預防性治療直到HSCT後約100天之受試者，從HSCT後第14週至第28週以隨機分組(2:1)接受PREVMIS或安慰劑。受試者接受PREVMIS 480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)或安慰劑。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVMIS的劑量都相同。對受試者進行主要療效終點指標的監測至HSCT後第28週，並在停止治療後持續追蹤至HSCT後第48週。



在218位接受治療的受試者中，有144位受試者接受PREVYMIS，74位接受安慰劑。年齡中位數為55歲(範圍：20至74歲)；有62%為男性；79%為白人；11%為亞洲人；2%為黑人；並有10%為西班牙人或拉丁美洲人。

在進入試驗時，所有受試者都有晚發性CMV感染及相關疾病的風險因子，其中64%的受試者有兩個或更多風險因子。這些風險因子包括：下列三個HLA基因座有至少一個不相符的HLA配對親屬(兄弟姊妹)捐贈者：HLA-A、B或DR；半套相符的捐贈者；下列四個HLA基因座有至少一個不相符的非親屬捐贈者：HLA-A、B、C及DRB1；採用臍帶血做為幹細胞的來源；採用體外去除T細胞的移植體；接受anti-thymocyte globulin；接受alemtuzumab；每天使用劑量 ≥ 1 毫克/公斤體重的全身性prednisone (或等效藥物)。最常見導致必須進行移植手術的原因為急性骨髓性白血病(42%)、急性淋巴球性白血病(15%)及骨髓發育不良症候群(11%)。

具臨床意義的CMV感染

試驗P040的主要療效終點指標為，HSCT第28週後具臨床意義之CMV感染的發生率。具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的終端器官疾病，或因經過確認的CMV病毒血症及受試者的臨床狀況而開始進行抗CMV PET。採取觀察到失敗(OF)的原則，發生具臨床意義之CMV感染或因病毒血症而提前退出試驗的受試者都視為治療失敗。

試驗P040的療效結果如表9所示。基於受試者特性(年齡、性別、種族)和晚發性CMV感染及相關疾病的風險因子，療效結果於各個子群間一致。

表9：試驗P040中具有晚發性CMV感染及相關疾病風險之HSCT受贈者的療效相關結果(採OF分析方式，FAS族群)

參數	PREVYMIS (約200天PREVYMIS) (N=144)	安慰劑 (約100天PREVYMIS) (N=74)
失敗*	2.8%	18.9%
到第28週時發生具臨床意義的CMV感染 [†]	1.4%	17.6%
因經過確認的CMV病毒血症而開始進行PET	0.7%	14.9%
發生CMV終端器官疾病	0.7%	2.7%
在第28週之前因CMV病毒血症而退出研究	1.4%	1.4%
依分層調整後的治療差異(PREVYMIS(約200天PREVYMIS)-安慰劑(約100天PREVYMIS)) [‡]		
差異(95% CI)	-16.1 (-25.8, -6.5) [§]	

* 失敗的類別彼此互無交集，並且是以依高低順序列出的類別層級為基礎。

[†]具臨床意義之CMV感染的定義為發生CMV的終端器官疾病(經過證實或有可能)，或因經過確認的CMV病毒血症及受試者的臨床狀況而開始進行PET。

[‡]療效反應率方面之治療差異的95% CIs與p值乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(是或不是半套相符的捐贈者)計算而得的調和平均值進行加權。採用單邊p值 ≤ 0.0249 來宣稱達到統計顯著性。

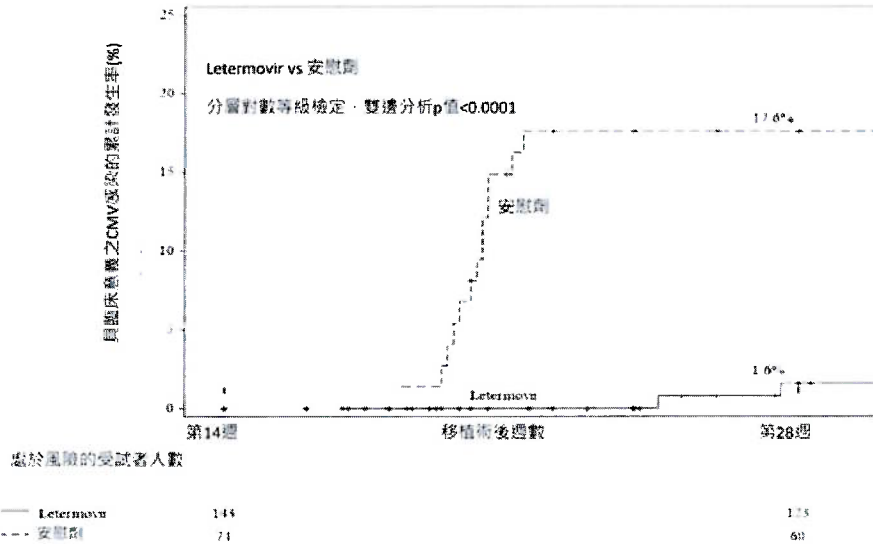
[§] p值 = 0.0005

缺失數值的處理方式：觀察到失敗(OF)原則。在OF的原則下，失敗的定義為從HSCT後第14

週(約100天)至第28週(約200天)期間，發生具臨床意義的CMV感染、或因CMV病毒血症而提早退出研究。

發生具臨床意義之CMV感染的時間如圖2所示。

圖2：試驗P040中從移植術後第14週(約100天)至第28週(約200天)期間，具有晚發性CMV感染及相關疾病風險之HSCT受贈者發生具臨床意義之CMV感染的時間的Kaplan-Meier圖(FAS族群)



12.2 接受來自CMV血清陽性捐贈者之腎臟移植的成人CMV血清陰性受贈者[D+/R-]

為評估使用PREVYMIS預防性治療對腎臟移植受贈者來預防CMV相關疾病的效果，一項多中心、雙盲、活性藥物對照的不劣性第3期試驗(P002, NCT03443869)曾針對具有高風險之成人腎臟移植受贈者[D+/R-]評估PREVYMIS的療效。受試者於隨機分組(1:1)後分別接受PREVYMIS或valganciclovir的治療。PREVYMIS投予480毫克每日一次(與cyclosporine併用時則調整至240毫克)。隨機分組時並依誘導期間使用或未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法進行分層。於進行腎臟移植後第0天至第7天之間開始使用試驗藥物，並持續使用到移植術後第28週(約200天)。以口服或靜脈輸注的方式投予試驗藥物；不論採用何種投藥途徑，PREVYMIS的劑量都相同。監測受試者直到移植術後第52週。

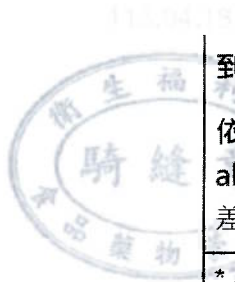
在589位接受治療的受試者中，有292位受試者接受PREVYMIS，297位接受valganciclovir。年齡中位數為51歲(範圍：18至82歲)；有72%為男性；84%為白人；2%為亞洲人；9%為黑人；17%為西班牙人或拉丁美洲人；並有60%接受來自自己故捐贈者的腎臟。最常見的導致必須進行移植手術的主要原因為先天性囊性腎病(17%)、高血壓(16%)及糖尿病/糖尿病腎病變(14%)。CMV相關疾病

試驗P002的主要療效終點指標為，移植術後第52週，CMV相關疾病(CMV終端器官疾病或CMV症候群，經獨立裁決委員會確認)的發生率。採取觀察到失敗(OF)的原則，因任何原因提早退出試驗或缺失時間點資料的受試者不視為治療失敗。

試驗P002的療效結果如表10所示

表10：P002中腎臟移植受贈者的療效相關結果(採OF分析方式，FAS族群)

參數	PREVYMIS (N=289)	Valganciclovir (N=297)
----	---------------------	---------------------------



到第52週時發生CMV相關疾病*	10%	12%
依分層調整後的治療差異(PREVMIS-V alganciclovir) [†] 差異(95% CI)	-1.4 (-6.5, 3.8) [‡]	
<p>* CMV相關疾病案例係經過獨立裁決委員會確認。</p> <p>[†] 療效反應率方面之治療差異的95% CIs乃是利用依分層調整後之Mantel-Haenszel法計算而得，亦即將差異以每組樣本數依各分層(誘導期間使用/未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法)計算而得的調和平均值進行加權。</p> <p>[‡] 根據10%的非劣性邊界，PREVMIS不劣於valganciclovir。</p> <p>缺失數值的處理方式：觀察到失敗(OF)原則。在OF的原則下，因任何原因提早退出試驗的受試者不視為治療失敗。</p> <p>註：隨機分組到PREVMIS組的受試者有接受acyclovir用於預防單純皰疹病毒(HSV)和水痘帶狀皰疹病毒(VZV)。隨機分組到valganciclovir組的受試者接受acyclovir的安慰劑。</p>		

所有子群組間的療效相當，包括誘導期間使用/未使用高度細胞溶解的抗淋巴球免疫療法。相較於valganciclovir組在移植術後第28週有5位受試者發生CMV相關疾病，PREVMIS組中沒有受試者發生CMV相關疾病。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

錠劑：

PREVMIS 240毫克錠劑為黃色橢圓形錠劑；錠劑的一面刻有「591」字樣，另一面刻有公司的商標。

PREVMIS 480毫克錠劑為粉紅色、橢圓形、兩面凸起的錠劑，一面刻有「595」字樣，另一面刻有公司的商標。

錠劑的包裝為每盒28顆裝。

注射劑：

PREVMIS為240毫克(每小瓶12毫升)或480毫克(每小瓶24毫升)的無菌、澄清靜脈輸注用溶液，並可能含有少量與產品相關的半透明或白色微粒。最終的輸注用溶液乃是以0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液稀釋而得。

此單劑小瓶為盒裝，每盒裝有一支240毫克單劑小瓶或一支480毫克單劑小瓶。

13.2 效期

請見外盒。

13.3 儲存條件

錠劑：

請將PREVMIS錠劑存放於30°C以下的環境。

注射劑：

請將PREVMIS注射劑小瓶存放於25°C以下的環境。

13.4 儲存注意事項

錠劑：

請將PREVYMIS錠劑置於原始包裝中存放，待使用時再取出。

注射劑：

請置於原始包裝盒中存放，以避免暴露於光線。

14 病人使用須知

藥物交互作用

應告知病人PREVYMIS可能會與某些藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人向其健康照護人員說明是否使用任何處方藥、非處方藥或草藥製品[參見用法及用量(3.3.1)、禁忌(4)、警語及注意事項(5.1)與交互作用(7)]。

投藥指示

應囑咐病人切勿漏服藥物，並應依照健康照護人員建議的治療期間持續使用PREVYMIS治療。應密切囑咐病人，如果漏服一劑PREVYMIS，應於當天記起時立即服用，不可略過當天劑量。如果病人直到服用下一劑的時間才想起來，則應指示他們略過漏服的藥物，回復正常的服藥時程，並對病人強調規則服藥的重要性。應囑咐病人切勿在下次服藥時服用兩倍劑量，或是服用超過處方指示的劑量。

貯存

應囑咐病人將PREVYMIS錠劑置於原始包裝中存放，待使用時再取出[參見包裝及儲存(13)]。

15 其他

版本

uspi-mk8228-mf-1711r000

CCDS-MK8228-MF-112022

MSD-000026076-TW-20240315

滅巨斯膜衣錠240毫克及480毫克

製造廠: MSD International GmbH

廠址: Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

分包裝廠: Organon Heist bv

廠址: Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

滅巨斯輸注用濃縮溶液20毫克/毫升

製造廠: MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

廠址: Dublin Road, Carlow Co. Carlow, Ireland

包裝廠: Organon Heist bv

廠址: Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區信義路五段106號12樓

製造廠

MSD INTERNATIONAL GMBH
T/A MSD IRELAND (CARLOW)

DUBLIN ROAD, CARLOW, CO. CARLOW, IRELAND

Organon Heist bv

Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium



藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓