

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>SPC Prevymis rev.4 3-9-19 + Procedural steps and scientific information after authorisation 3-9-19 www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis/#assessment-history-section</p> <p>oorspronkelijke EPAR uit 2018</p>	<p>letermovir + rifampicine</p>	<p>- na 10 dagen rifampicine: letermovir ↓AUC met 19%, ↓C_{24hr} met 86%, geen wijziging C_{max} - als boven, maar 1 dag later gemeten (24h na laatste gift rifampicine): letermovir ↓AUC met 85%, C_{24hr} met 91%, C_{max} met 73%. Regime: rifampicine oraal 600 mg 1dd gedurende 10 dagen, letermovir 480 mg 1dd gedurende 10 dagen; gezonde personen.</p> <p>p.60: there are no DDI studies with inducers. As a PAM, the applicant will perform a DDI study with rifampicin designed to separate induction and OATP inhibition. The proposed design is rifampicin and letermovir multiple dose treatment for at least 10 days, letermovir steady state sampling on the last rifampicin treatment day and on the day after ending rifampicin. The study should start with a single dose of letermovir together with rifampicin followed by sampling for estimating AUC_{inf} before starting letermovir/rifampicin multiple dose treatment.</p>	<p>2A</p>

Overig	Stof	Effect
<p>SPC Prevymis</p>	<p>letermovir + rifampicine</p> <p>P-gp/UGT-inductoren</p>	<p>combinatie met rifampicine resulteerde in een initiële verhoging in de plasmaconcentraties van letermovir (remming OATP1B1/3 en/of P-gp) die niet klinisch relevant is, bij voortgezette combinatie gevolgd door klinisch relevante verlagingen letermovir (inductie van P-gp/UGT).</p> <p>Meervoudige doses rifampicine verlagen de letermovirspiegel. Combinatie met rifampicine wordt niet aanbevolen.</p> <p>Hypericum, carbamazepine, fenobarbital, rifabutine: niet onderzocht, niet aanbevolen fenytoïne: idem (tevens mogelijk ↓fenytoïne) EFV, NVP, modafinil idem</p> <p>Combinatie met krachtige en gematigde inductoren van transporters (bijvoorbeeld P-gp) en/of enzymen (bijvoorbeeld UGT's) niet aanbevolen, kan leiden tot subtherapeutische blootstelling aan letermovir.</p> <p>- Voorbeelden krachtige inductoren: rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, hypericum, rifabutine, fenobarbital. - Voorbeelden gematigde inductoren: modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz en etravirine.</p>

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 02-12-2019: er is alleen bewijs voor rifampicine. Andere inductoren van P-gp en UGT remmen geen OATP1B1/3 zoals rifampicine, vermoedelijk hebben deze inductoren daarom een groter effect dan rifampicine.

Werkgroep Interacties 19-9-19: rifampicine Ja/Ja. Overige inductoren uitzoeken.
Internist-hematoloog: akkoord met advies rifampicine.

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019