

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé  
PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de letermovir.

### PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 480 mg de letermovir.

### Excipients à effet notable

Chaque comprimé pelliculé à 240 mg contient 4 mg de lactose (sous forme monohydratée).  
Chaque comprimé pelliculé à 480 mg contient 6,4 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

### PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

Comprimé ovale de couleur jaune, mesurant 16,5 mm x 8,5 mm, gravé « 591 » sur une face et avec le logo de l'entreprise sur l'autre face.

### PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

Comprimé ovale biconvexe de couleur rose, mesurant 21,2 mm x 10,3 mm, gravé « 595 » sur une face et avec le logo de l'entreprise sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

PREVYMIS doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe rénale.

## Posologie

PREVYMIS est également disponible sous forme de solution à diluer pour perfusion (240 mg et 480 mg).

PREVYMIS comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion peuvent être utilisés de manière interchangeable, à la discrétion du médecin, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La dose recommandée de PREVYMIS est un comprimé à 480 mg une fois par jour.

### *GCSH*

PREVYMIS doit être initié après une GCSH. PREVYMIS peut être débuté le jour de la greffe, et au plus tard 28 jours post-GCSH. PREVYMIS peut être débuté avant ou après la prise de la greffe. La prophylaxie par PREVYMIS doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-GCSH.

Une prophylaxie par PREVYMIS prolongée au-delà de 100 jours post-GCSH peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (voir rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de PREVYMIS pendant plus de 200 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

### *Greffe rénale*

PREVYMIS doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivie jusqu'à 200 jours post-greffe.

### *Ajustement posologique*

Si PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, la dose de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2).

- Si la ciclosporine est initiée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour.
- Si la ciclosporine est arrêtée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être augmentée à 480 mg une fois par jour.
- Si l'administration de ciclosporine est temporairement interrompue en raison de concentrations élevées de ciclosporine, aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis.

### *En cas d'oubli d'une dose*

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de PREVYMIS, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. S'ils ne s'en aperçoivent qu'au moment de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et ils doivent reprendre leur schéma d'administration habituel. Les patients ne doivent pas prendre une double dose ni prendre plus que la dose prescrite.

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en fonction de l'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) à modérée (Child-Pugh Classe B). PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale*

PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST) dialysés ou non dialysés. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été démontrées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de PREVYMIS chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

### Mode d'administration

Administration par voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier et peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit pas être divisé, écrasé ou croqué.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec le pimozide (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

Lorsque le letermovir est associé à la ciclosporine :

L'utilisation concomitante de dabigatran, d'atorvastatine, de simvastatine, de rosuvastatine ou de pitavastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Surveillance de l'ADN du CMV chez les receveurs de GCSH

Lors d'un essai de phase 3 (P001), la sécurité et l'efficacité du letermovir ont été établies chez des patients GCSH présentant un résultat négatif au test ADN du CMV avant initiation de la prophylaxie. L'ADN du CMV a été surveillé chaque semaine jusqu'à la Semaine 14 post-greffe, et ensuite toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 24. En cas d'ADNémie ou de maladie à CMV cliniquement significative, la prophylaxie par le letermovir était arrêtée et une thérapie préemptive standard (PET) ou un traitement était instauré. Pour les patients chez lesquels la prophylaxie par letermovir était instaurée et dont le test ADN du CMV à l'inclusion s'est révélé positif par la suite, la prophylaxie pouvait être poursuivie si les critères d'initiation de la PET n'étaient pas remplis (voir rubrique 5.1).

### Risque d'effets indésirables ou d'effet thérapeutique diminué en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de PREVYMIS avec certains médicaments peut donner lieu à des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, dont certaines peuvent entraîner :

- de possibles effets indésirables cliniquement significatifs liés à une exposition accrue aux traitements concomitants ou au letermovir.
- une diminution significative des concentrations plasmatiques du traitement concomitant, qui peut entraîner un effet thérapeutique moindre du traitement concomitant.

Se reporter au Tableau 1 concernant les mesures de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, incluant des recommandations posologiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Interactions médicamenteuses

PREVYMIS doit être utilisé avec prudence avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite (par ex. alfentanil, fentanyl et quinidine), car l'administration concomitante peut entraîner des élévations des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A. Une surveillance étroite et/ou un ajustement posologique des substrats du CYP3A co-administrés est recommandé (voir rubrique 4.5).

Une surveillance accrue de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus est généralement recommandée les 2 premières semaines après l'initiation et l'arrêt du letermovir (voir rubrique 4.5) ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir.

Le letermovir est un inducteur modéré des enzymes et des transporteurs. L'induction peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de certains médicaments métabolisés et transportés (voir rubrique 4.5).

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est donc recommandé pour le voriconazole. L'utilisation concomitante de dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran.

Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par les OATP1B1/3 tels que la plupart des statines (voir rubrique 4.5 et Tableau 1).

#### Excipients

PREVYMIS contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Informations générales sur les différences d'exposition entre les différents schémas thérapeutiques du letermovir :

- L'exposition plasmatique estimée au letermovir est différente en fonction du schéma posologique utilisé (voir tableau en rubrique 5.2). Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses pour le letermovir dépendront donc du schéma posologique utilisé pour le letermovir et de l'association ou non du letermovir avec la ciclosporine.
- L'association de la ciclosporine et du letermovir peut conduire à des effets plus marqués ou additionnels sur les médicaments concomitants par rapport au letermovir seul (voir Tableau 1).

#### Effets d'autres médicaments sur le letermovir

*In vivo*, le letermovir est éliminé par excrétion biliaire et glucuronidation. L'importance relative de ces voies d'élimination est inconnue. Les deux voies d'élimination impliquent une absorption active dans l'hépatocyte par les transporteurs de captation hépatique OATP1B1/3. Après absorption, la glucuronidation du letermovir est médiée par les UGT1A1 et 3. Le letermovir semble aussi soumis aux efflux médiés par la P-gp et la BCRP dans le foie et les intestins (voir rubrique 5.2).

#### Inducteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments ou transporteurs

La co-administration de PREVYMIS (avec ou sans ciclosporine) avec des inducteurs puissants et modérés des transporteurs (ex., P-gp) et/ou des enzymes (ex., UGTs) n'est pas recommandée car elle peut conduire à une exposition subthérapeutique au letermovir (voir tableau 1).

- La rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifabutine et le phénobarbital sont des exemples d'inducteurs puissants.

- La thioridazine, le modafinil, le ritonavir, le lopinavir, l'éfavirenz et l'étravirine sont des exemples d'inducteurs modérés.

L'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp) qui n'est pas cliniquement pertinente, suivie par une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'induction de la P-gp/UGT) avec une co-administration continue de rifampicine (voir tableau 1).

#### Effets additionnels d'autres produits sur le letermovir en cas d'association avec la ciclosporine

##### *Inhibiteurs des OATP1B1 ou 3*

L'administration concomitante de PREVYMIS avec des médicaments inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner des concentrations plasmatiques augmentées de letermovir. Si PREVYMIS est administré simultanément à la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3), la dose recommandée de PREVYMIS est de 240 mg une fois par jour (voir Tableau 1 et rubriques 4.2 et 5.2). La prudence est conseillée lorsque d'autres inhibiteurs des OATP1B1/3 sont ajoutés au letermovir associé à la ciclosporine.

- Le gemfibrozil, l'érythromycine, la clarithromycine, et plusieurs inhibiteurs de la protéase (atazanavir, siméprévir) sont des exemples d'inhibiteurs des OATP1B1.

##### *Inhibiteurs de la P-gp/BCRP*

Des résultats *in vitro* montrent que le letermovir est un substrat de la P-gp/BCRP. Les modifications des concentrations plasmatiques du letermovir dues à une inhibition de la P-gp/BCRP par l'itraconazole n'ont pas été cliniquement pertinentes.

#### Effet du letermovir sur d'autres médicaments

##### *Médicaments principalement éliminés par métabolisme ou influencés par transport actif*

*In vivo*, le letermovir est un inducteur général des enzymes et des transporteurs. A moins qu'une enzyme ou un transporteur particulier ne soit inhibé (voir ci-dessous), une induction peut être attendue. Par conséquent, le letermovir peut potentiellement conduire à diminuer l'exposition plasmatique et possiblement réduire l'efficacité des médicaments co-administrés qui sont principalement éliminés par métabolisme ou par transport actif.

L'importance de l'effet d'induction dépend de la voie d'administration du letermovir et de l'utilisation concomitante ou non de ciclosporine. L'effet maximal de l'induction peut être attendu après 10 à 14 jours de traitement par letermovir. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre d'un médicament spécifique affecté aura également une influence sur le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal sur les concentrations plasmatiques.

*In vitro*, le letermovir est un inhibiteur des CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, et OAT3 à des concentrations pertinentes *in vivo*. Des études *in vivo* sont disponibles pour étudier l'effet net sur le CYP3A4, la P-gp, les OATP1B1/3 en plus du CYP2C19. L'effet net *in vivo* sur les autres enzymes et transporteurs listés n'est pas connu. Des informations détaillées sont présentées ci-dessous.

On ne sait pas si le letermovir peut affecter l'exposition de la piperacilline/tazobactam, de l'amphotéricine B et de la micafungine. L'interaction potentielle entre le letermovir et ces médicaments n'a pas été étudiée. Il existe un risque théorique d'exposition réduite en raison de l'induction mais l'amplitude de l'effet et donc la pertinence clinique est actuellement inconnue.

##### *Médicaments métabolisés par le CYP3A*

*In vivo*, le letermovir est un inhibiteur modéré du CYP3A. L'administration concomitante de PREVYMIS avec le midazolam par voie orale (un substrat du CYP3A) entraîne une élévation de 2 à 3 fois des concentrations plasmatiques de midazolam. L'administration concomitante de PREVYMIS peut provoquer des augmentations cliniquement pertinentes des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A administrés simultanément (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

- Certains immunosuppresseurs (par ex la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase, et l'amiodarone sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). Le pimozide et les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

L'importance de l'effet inhibiteur du CYP3A dépend de la voie d'administration du letermovir et de l'utilisation concomitante ou non de la ciclosporine.

En raison de l'inhibition dépendante du temps et de l'induction simultanée, l'effet net des enzymes inhibitrices peut ne pas être atteint avant 10 à 14 jours. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre d'un médicament spécifique affecté aura également une influence sur le temps nécessaire pour atteindre l'effet optimal sur les concentrations plasmatiques. A la fin du traitement, l'effet inhibiteur disparaît après 10-14 jours. Si une surveillance est mise en place, celle-ci est recommandée les 2 premières semaines après initiation et arrêt du letermovir (voir rubrique 4.4) ainsi qu'après chaque changement de voie d'administration de letermovir.

#### *Médicaments transportés par les OATP1B1/3*

Le letermovir est un inhibiteur des transporteurs OATP1B1/3. L'administration de PREVYMIS peut provoquer une augmentation cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats des OATP1B1/3.

- Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fexofénadine, le répaglinide et le glyburide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). En comparant les schémas thérapeutiques du letermovir administrés sans ciclosporine, l'effet est plus marqué après administration intraveineuse de letermovir qu'après administration orale.

Il est probable que l'amplitude de l'inhibition des OATP1B1/3 sur les médicaments co-administrés soit plus importante quand PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3). Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat des OATP1B1/3.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP2C19*

L'administration concomitante de PREVYMIS avec le voriconazole (un substrat du CYP2C19) entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques du voriconazole, indiquant que le letermovir est un inducteur du CYP2C19. Il est probable que le CYP2C9 soit également induit. Le letermovir peut potentiellement diminuer l'exposition des substrats du CYP2C9 et/ou du CYP2C19, pouvant entraîner des doses inférieures aux seuils thérapeutiques.

- La warfarine, le voriconazole, le diazépam, le lansoprazole, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, la tilidine, le tolbutamide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). Il est attendu que l'effet du letermovir par voie orale sans ciclosporine soit moins prononcé que celui du letermovir par voie intraveineuse avec ou sans ciclosporine, ou celui du letermovir par voie orale avec ciclosporine. Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat du CYP2C9 ou CYP2C19. Voir également les informations générales ci-dessus sur l'induction concernant les durées de cette interaction.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C8*

*In vitro*, le letermovir inhibe le CYP2C8 mais peut aussi induire le CYP2C8 grâce à son potentiel inducteur. *In vivo* l'effet net est inconnu.

- Le répaglinide est un exemple de médicament qui est principalement éliminé par le CYP2C8 (voir Tableau 1). L'utilisation concomitante du répaglinide et du letermovir avec ou sans ciclosporine n'est pas recommandée.

#### *Médicaments transportés par la P-gp dans les intestins*

Le letermovir est un inducteur de la P-gp intestinale. L'administration de PREVYMIS peut entraîner une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont significativement transportés par la P-gp dans les intestins, tels que le dabigatran et le sofosbuvir.

#### *Médicaments métabolisés par les CYP2B6, UGT1A1 ou transportés par la BCRP ou l'OATP2B1*

*In vivo*, le letermovir est un inducteur général mais il a également été observé comme inhibiteur des CYP2B6, UGT1A1, BCRP et OATP2B1 *in vitro*. L'effet net *in vivo* est inconnu. Par conséquent, les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de ces

transporteurs peuvent augmenter ou diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec le letermovir. Une surveillance supplémentaire peut être recommandée ; se référer au RCP pour ces médicaments.

- Le bupropion est un exemple de médicaments métabolisés par le CYP2B6.
- Le raltégravir et le dolutégravir sont des exemples de médicaments métabolisés par l'UGT1A1.
- La rosuvastatine et la sulfasalazine sont des exemples de médicaments transportés par la BCRP.
- Le céliprolol est un exemple de médicament transporté par l'OATP2B1.

#### *Médicaments transportés par le transporteur rénal OAT3*

Les données *in vitro* indiquent que le letermovir est un inhibiteur de l'OAT3 ; le letermovir peut donc être un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par l'OAT3 peuvent être augmentées.

- La ciprofloxacine, le ténofovir, l'imipénème et la cilastatine sont des exemples de médicaments transportés par l'OAT3.

#### Informations générales

En cas d'ajustements posologiques des médicaments concomitants en raison du traitement par PREVYMIS, les doses doivent être réajustées après la fin du traitement par PREVYMIS. Un ajustement posologique peut également être nécessaire en cas de changement de la voie d'administration ou de l'immunosuppresseur.

Le Tableau 1 présente une liste des interactions médicamenteuses avérées ou potentiellement significatives sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées avec PREVYMIS ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles susceptibles de survenir avec PREVYMIS (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.1 et 5.2).

**Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments. Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions cliniquement pertinentes. Voir également le texte général ci-dessus sur les interactions médicamenteuses.**

Sauf indication contraire, les études d'interaction ont été réalisées avec le letermovir par voie orale sans ciclosporine. Il convient de noter que l'interaction potentielle et les conséquences cliniques peuvent être différentes si le letermovir est administré par voie orale ou intraveineuse, et si la ciclosporine est utilisée de façon concomitante. En cas de changement de la voie d'administration ou de l'immunosuppresseur, la recommandation concernant la co-administration doit être révisée.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Antibiotiques</b>		
nafcilline	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La nafcilline peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de nafcilline n'est pas recommandée.
<b>Antifongiques</b>		
fluconazole (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg dose unique)	↔ fluconazole ASC 1,03 (0,99 ; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92 ; 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01 ; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93 ; 1,21)  Interaction à l'état d'équilibre non étudiée. Attendu : ↔ fluconazole ↔ letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.
itraconazole (200 mg une fois par jour par voie orale)/ letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↔ itraconazole ASC 0,76 (0,71 ; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76 ; 0,92)  ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17 ; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05 ; 1,39)	Pas d'ajustement posologique requis.
posaconazole <sup>‡</sup> (300 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↔ posaconazole ASC 0,98 (0,82 ; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95 ; 1,29)	Pas d'ajustement posologique requis.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
voriconazole <sup>‡</sup> (200 mg deux fois par jour)/letermovir (480 mg par jour)	↓ voriconazole ASC 0,56 (0,51 ; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53 ; 0,71)  (induction du CYP2C9/19)	Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, un suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole est recommandé les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.
<b>Antimycobactériens</b>		
rifabutine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La rifabutine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de rifabutine n'est pas recommandée.
rifampicine		
(600 mg dose unique par voie orale)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 2,03 (1,84 ; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46 ; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59 ; 2,54)  (inhibition des OATP1B1/3 et/ou inhibition de la P-gp)	
(600 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 1,58 (1,38 ; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16 ; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65 ; 0,93)  (inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp)	La rifampicine en doses multiples diminue les concentrations plasmatiques du letermovir.
(600 mg une fois par jour par voie orale)/letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67 ; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79 ; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11 ; 0,19)  (somme de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp et de l'induction de la P-gp/UGT)	L'administration concomitante de PREVYMIS et de rifampicine n'est pas recommandée.
(600 mg une fois par jour par voie orale (24 heures après la rifampicine)) <sup>§</sup> /letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↓ letermovir ASC 0,15 (0,13 ; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22 ; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06 ; 0,12)  (induction de la P-gp/UGT)	

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
<b>Antipsychotiques</b>		
thioridazine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La thioridazine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de thioridazine n'est pas recommandée.
<b>Antagonistes de l'endothéline</b>		
bosentan	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le bosentan peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de bosentan n'est pas recommandée.
<b>Antiviraux</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg dose unique)/lettermovir (480 mg par jour)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87 ; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71 ; 0,93)	Pas d'ajustement posologique requis.
valaciclovir	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ valaciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.
<b>Produits à base de plantes</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de millepertuis est contre-indiquée.
<b>Médicaments VIH</b>		
éfavirenz	Interaction non étudiée. Attendu: ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)  ↑ ou ↓ éfavirenz (inhibition ou induction du CYP2B6)	L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et d'éfavirenz n'est pas recommandée.
étravirine, névirapine, ritonavir, lopinavir	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Ces antiviraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS avec ces antiviraux n'est pas recommandée.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>		
atorvastatine <sup>‡</sup> (20 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↑ atorvastatine ASC 3,29 (2,84 ; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76 ; 2,67)  (inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)	Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec PREVYMIS <sup>#</sup> .  Bien que non étudiée, lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine devrait être plus importante qu'avec PREVYMIS seul. Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'atorvastatine est contre-indiquée.
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase  (inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)	Le letermovir peut augmenter de façon substantielle les concentrations plasmatiques de ces statines. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec PREVYMIS seul.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'utilisation de ces statines est contre-indiquée.
fluvastatine, pravastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase  (inhibition des OATP1B1/3 et/ou de BCRP)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec ces statines, une réduction de la dose de la statine peut être nécessaire <sup>#</sup> . Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, la pravastatine n'est pas recommandée alors que pour la fluvastatine, une réduction de dose peut être nécessaire <sup>#</sup> . Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés.
<b>Immunosuppresseurs</b>		
ciclosporine (50 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ ciclosporine ASC 1,66 (1,51 ; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97 ; 1,19) (inhibition du CYP3A)	Si PREVYMIS est administré simultanément à la ciclosporine, la dose de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
ciclosporine (200 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97 ; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33 ; 1,65)  (inhibition des OATP1B1/3)	Les concentrations de ciclosporine dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS, et la dose de ciclosporine doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .
mycophénolate mofétil (1 g dose unique) /letermovir (480 mg par jour)	↔ acide mycophénolique ASC 1,08 (0,97 ; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82 ; 1,12)  ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04 ; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92 ; 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis.
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg dose unique) / letermovir (480 mg par jour)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01 ; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48 ; 3,06)  (inhibition du CYP3A)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Les concentrations du sirolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS, et la dose de sirolimus doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .  Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations du sirolimus à l'initiation ou à l'arrêt de la ciclosporine co-administrée avec PREVYMIS.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du sirolimus pour des recommandations particulières de dose pour l'utilisation du sirolimus avec la ciclosporine.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec PREVYMIS seul.
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04 ; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32 ; 1,86) (inhibition du CYP3A)	Les concentrations du tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS, et la dose du tacrolimus doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (80 mg deux fois par jour)	↔ letermovir ASC 1,02 (0,97 ; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84 ; 1)	

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Contraceptifs oraux</b>		
éthinyloestradiol (EE) (0,03 mg)/lévonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) dose unique/letermovir (480 mg par jour)	↔ EE ASC 1,42 (1,32 ; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83 ; 0,96)  ↔ LNG ASC 1,36 (1,30 ; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86 ; 1,04)	Pas d'ajustement posologique requis.
Autres contraceptifs stéroïdiens oraux agissant par voie systémique	Risque de ↓ contraceptifs stéroïdiens	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des autres contraceptifs stéroïdiens oraux, diminuant ainsi leur efficacité. Pour garantir un effet contraceptif adéquat avec un contraceptif oral, des produits contenant EE et LNG doivent être choisis.
<b>Médicaments antidiabétiques</b>		
répaglinide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ ou ↓ répaglinide  (induction du CYP2C8, inhibition des CYP2C8 et OATP1B)	Le letermovir peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du répaglinide. (L'effet net est inconnu).  L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, une augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide est attendue du fait d'une inhibition supplémentaire des OATP1B par la ciclosporine. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée <sup>#</sup> .
glyburide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ glyburide  (inhibition des OATP1B1/3, inhibition du CYP3A, induction du CYP2C9)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du glyburide.  Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations de glucose les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du glyburide pour des recommandations particulières de dose.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Médicaments antiépileptiques (voir aussi texte général)</b>		
carbamazépine, phénobarbital	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La carbamazépine ou le phénobarbital peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de carbamazépine ou de phénobarbital n'est pas recommandée.
phénytoïne	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)  ↓ phénytoïne  (induction des CYP2C9/19)	La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.  Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la phénytoïne.  L'administration concomitante de PREVYMIS et de phénytoïne n'est pas recommandée.
<b>Anticoagulants oraux</b>		
warfarine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ warfarine  (induction du CYP2C9)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine.  Une surveillance régulière de l'INR (rapport international normalisé) doit être réalisée lors de l'administration concomitante de la warfarine avec le traitement par PREVYMIS <sup>#</sup> . Une surveillance est recommandée pendant les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.
dabigatran	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ dabigatran  (induction de la P-gp intestinale)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques du dabigatran et peut diminuer l'efficacité du dabigatran. L'utilisation concomitante du dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, le dabigatran est contre-indiqué.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Sédatifs</b>		
<p>midazolam (1 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (240 mg par voie orale une fois par jour)</p> <p>midazolam (2 mg par voie orale dose unique) /letermovir (240 mg une fois par jour par voie orale)</p>	<p>↑ midazolam par voie intraveineuse : ASC 1,47 (1,37 ; 1,58) C<sub>max</sub> 1,05 (0,94 ; 1,17)</p> <p>Voie orale : ASC 2,25 (2,04 ; 2,48) C<sub>max</sub> 1,72 (1,55 ; 1,92)</p> <p>(inhibition du CYP3A)</p>	<p>Une surveillance clinique étroite doit être réalisée à la recherche d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée pendant la co-administration de PREVYMIS avec le midazolam. Un ajustement posologique du midazolam doit être envisagé<sup>#</sup>. L'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam peut être plus importante lorsque le midazolam par voie orale est administré avec le letermovir à la dose clinique en comparaison à la dose étudiée.</p>
<b>Agonistes des opiacés</b>		
<p>Exemples : alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interaction non étudiée. Attendu : ↑ opiacés métabolisés par le CYP3A</p> <p>(inhibition du CYP3A)</p>	<p>Une surveillance régulière des effets indésirables liés à ces médicaments est recommandée durant la co-administration. Un ajustement posologique des opiacés métabolisés par le CYP3A peut être nécessaire<sup>#</sup> (voir rubrique 4.4).</p> <p>Une surveillance est aussi recommandée lors d'un changement de voie d'administration. Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations plasmatiques des opiacés métabolisés par CYP3A peut être plus importante. Une surveillance clinique étroite doit être réalisée à la recherche d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée pendant la co-administration de PREVYMIS avec la ciclosporine et l'alfentanil ou le fentanyl. Se référer au RCP correspondant (voir rubrique 4.4).</p>
<b>Médicaments anti-arythmiques</b>		
<p>amiodarone</p>	<p>Interaction non étudiée. Attendu : ↑ amiodarone</p> <p>(principalement inhibition du CYP3A et inhibition ou induction du CYP2C8)</p>	<p>Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'amiodarone.</p> <p>Une surveillance régulière des effets indésirables liés à l'amiodarone est recommandée durant la co-administration. Une surveillance régulière des concentrations de l'amiodarone doit être réalisée lors de l'administration concomitante de l'amiodarone avec PREVYMIS<sup>#</sup>.</p>

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
quinidine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ quinidine  (inhibition du CYP3A)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quinidine.  Une surveillance clinique étroite doit être réalisée pendant l'administration de PREVYMIS avec la quinidine. Se référer au RCP correspondant <sup>#</sup> .
<b>Médicaments cardiovasculaires</b>		
digoxine <sup>‡</sup> (0,5 mg dose unique)/letermovir (240 mg deux fois par jour)	↔ digoxine ASC 0,88 (0,80 ; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63 ; 0,89)  (induction de la P-gp)	Pas d'ajustement posologique requis.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>		
oméprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ oméprazole  (induction du CYP2C19)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19.  Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
pantoprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ pantoprazole  (probablement due à l'induction du CYP2C19)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19.  Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
<b>Agents favorisant l'éveil</b>		
modafinil	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le modafinil peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de modafinil n'est pas recommandée.
<p>*Ce tableau n'est pas exhaustif.  <sup>†</sup> ↓ = diminution, ↑ = augmentation  ↔ = pas de modification cliniquement pertinente  <sup>‡</sup> Étude d'interaction unidirectionnelle évaluant l'effet du letermovir sur le médicament concomitant.  <sup>§</sup> Ces données correspondent à l'effet de la rifampicine sur le letermovir 24 heures après la dose finale de rifampicine.  <sup>#</sup> Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant.</p>		

### Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du letermovir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

PREVYMIS n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si le letermovir est excrété dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de letermovir dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par PREVYMIS en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats femelles. Une toxicité testiculaire irréversible et une altération de la fertilité ont été observées chez les rats mâles, mais pas chez les souris mâles ni chez les singes mâles.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

PREVYMIS peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Une fatigue et des vertiges ont été rapportés chez certains patients pendant le traitement par PREVYMIS, pouvant avoir une influence sur l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de PREVYMIS a reposé sur trois études cliniques de phase 3.

#### *GCSH*

Dans l'étude P001, 565 receveurs d'une GCSH ont été traités par PREVYMIS ou par placebo jusqu'à la Semaine 14 post-greffe et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la Semaine 24 post-greffe (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez au moins 1 % des patients du groupe PREVYMIS et à une fréquence supérieure à celle du placebo étaient : nausées (7,2 %), diarrhée (2,4 %) et vomissements (1,9 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés qui ont conduit à l'arrêt de PREVYMIS étaient : nausées (1,6 %), vomissements (0,8 %) et douleur abdominale (0,5 %).

Dans l'étude P040, 218 receveurs d'une GCSH ont été traités par PREVYMIS ou par placebo de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la semaine 48 post-GCSH (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables rapportés étaient conformes au profil de sécurité d'emploi de PREVYMIS tel que caractérisé dans l'étude P001.

## Greffe rénale

Dans l'étude P002, 292 receveurs de greffe rénale ont été traités par PREVYMIS jusqu'à la semaine 28 (~ 200 jours) post-greffe (voir rubrique 5.1).

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez des patients prenant PREVYMIS dans les études cliniques. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec PREVYMIS**

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	diminution de l'appétit
<i>Affections du système nerveux</i>	
Peu fréquent	disgueusie, céphalées
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	nausées, diarrhée, vomissements
Peu fréquent	douleur abdominale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	spasmes musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	élévation de la créatinine sanguine
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	fatigue, œdème périphérique

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec PREVYMIS n'a été rapporté chez l'Homme. Lors d'essais cliniques de phase 1, 86 sujets sains ont reçu des doses de PREVYMIS comprises entre 720 mg/jour et 1 440 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Le profil d'effets indésirables était similaire à celui de la dose clinique de 480 mg/jour. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec PREVYMIS. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient à la recherche d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

On ignore si la dialyse permet d'éliminer PREVYMIS de la circulation systémique de manière significative.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, Code ATC : J05AX18

#### Mécanisme d'action

Le letermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants. Le letermovir affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère avec la maturation des virions.

#### Activité antivirale

La valeur médiane de la  $CE_{50}$  du letermovir contre un ensemble d'isolats du CMV obtenus en clinique dans un modèle de culture cellulaire de l'infection était de 2,1 nM (intervalle = 0,7 nM à 6,1 nM ; n = 74).

#### Résistance virale

##### *En culture cellulaire*

Les gènes UL51, UL56 et UL89 du CMV codent des sous-unités de l'ADN terminase du CMV. Des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été confirmés en culture cellulaire. Les valeurs de  $CE_{50}$  pour des mutants CMV recombinants exprimant les substitutions de pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) et pUL89 (N320H, D344E) étaient 1,6 à < 10 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; ces substitutions ne sont probablement pas cliniquement pertinentes. Les valeurs de  $CE_{50}$  pour des mutants CMV recombinants exprimant la substitution A95V de pUL51 ou les substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S et R369T de pUL56 étaient 10 à 9 300 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; certaines de ces substitutions ont été observées chez des patients ayant présenté un échec de la prophylaxie dans les essais cliniques (voir ci-dessous).

##### *Dans les essais cliniques*

Lors d'un essai de phase 2b évaluant des doses de letermovir de 60, 120 ou 240 mg/jour ou de placebo sur une période allant jusqu'à 84 jours chez 131 receveurs de GCSH, une analyse de la séquence d'ADN d'une région sélectionnée de l'UL56 (acides aminés 231 à 369) a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 12 patients traités par letermovir ayant présenté un échec de la prophylaxie et pour lesquels des échantillons étaient disponibles pour analyse. Un patient (qui a reçu 60 mg/jour) a présenté un variant génotypique (VG) résistant au letermovir (V236M).

Lors d'un essai de phase 3 (P001), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL56 et de l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 40 patients traités par letermovir, dans la population totale d'analyse (FAS, Full Analysis Set) ayant présenté un échec de la prophylaxie et pour lesquels des échantillons étaient disponibles pour analyse. Des VGs résistants au letermovir ont été détectés chez deux patients, tous les deux avec des substitutions de pUL56. Un patient a présenté la substitution V236M et l'autre patient a présenté la substitution E237G. Un patient supplémentaire, qui avait un ADN du CMV détectable à l'inclusion (et ne faisait donc pas partie de la population totale d'analyse), a présenté des substitutions C325W et R369T de pUL56, détectées après arrêt du letermovir.

Lors d'un essai de phase 3 (P040), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL51, l'UL56 et l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 32 patients (quel que soit le groupe de traitement) ayant présenté un échec de la prophylaxie ou qui l'ont arrêtée prématurément en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au letermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test de 5 %.

Lors d'un essai de phase 3 (P002), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL51, l'UL56 et l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 52 patients traités par letermovir qui ont présenté une maladie à CMV ou qui l'ont arrêté prématurément en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au letermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test de 5 %.

### Résistance croisée

Une résistance croisée est peu probable avec les médicaments ayant un mécanisme d'action différent. Le letermovir est pleinement actif contre les populations virales porteuses de substitutions conférant une résistance aux inhibiteurs de la polymérase de l'ADN du CMV (ganciclovir, cidofovir et foscarnet). Un panel de souches de CMV recombinantes porteuses de substitutions conférant une résistance au letermovir était totalement sensible au cidofovir, au foscarnet et au ganciclovir à l'exception d'une souche recombinante porteuse de la substitution E237G de pUL56 qui confère une réduction de la sensibilité au ganciclovir de 2,1 fois par rapport au type sauvage.

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du letermovir sur l'intervalle QTc à des doses allant jusqu'à 960 mg administrés par voie intraveineuse a été évalué dans une étude QT dédiée, randomisée, en dose unique, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine 400 mg par voie orale), en cross-over de quatre périodes, menée chez 38 sujets sains. Le letermovir ne provoque pas d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc après l'administration d'une dose de 960 mg par voie intraveineuse, correspondant à des concentrations plasmatiques environ 2 fois supérieures à celles de la dose de 480 mg par voie intraveineuse.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *Adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques*

##### *P001 : Prophylaxie jusqu'à la semaine 14 (~ 100 jours) post-GCSH*

Afin d'évaluer la prophylaxie par le letermovir comme stratégie préventive contre l'infection ou la maladie à CMV, l'efficacité du letermovir a été évaluée lors d'un essai de phase 3 (P001) multicentrique en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez des adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH allogénique. Les sujets ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit le letermovir à une dose de 480 mg une fois par jour ajustée à 240 mg en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, soit le placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction du site d'investigation et du risque (élevé *versus* faible) de réactivation du CMV au moment de l'inclusion dans l'étude. Le letermovir a été initié après la GCSH (Jour 0 - 28 post-GCSH) et poursuivi jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Le letermovir a été administré soit par voie orale soit par voie intraveineuse ; la dose de letermovir était la même quelle que soit la voie d'administration. Les patients étaient suivis jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH pour le critère principal d'efficacité, avec une surveillance qui se poursuivait jusqu'à la Semaine 48 post-GCSH.

Les patients ont reçu une surveillance hebdomadaire de l'ADN du CMV jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH, avec l'initiation d'un traitement préemptif standard anti-CMV si l'ADNémie du CMV était considérée comme cliniquement significative. Les patients ont eu un suivi continu jusqu'à la Semaine 48 post-GCSH.

Parmi les 565 patients traités, 373 patients ont reçu le letermovir (dont 99 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse) et 192 ont reçu le placebo (dont 48 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse). Le délai médian avant de débiter le letermovir était de 9 jours après la greffe. Trente-sept pourcent (37 %) des patients présentaient une prise de la greffe à l'inclusion. L'âge médian était de 54 ans (intervalle de 18 à 78 ans) ; 56 (15,0 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 58 % étaient des hommes ; 82 % étaient de type caucasien ; 10 % étaient de type asiatique ; 2 % étaient noirs ou de type africain ; et 7 % étaient de type hispanique ou latino. A l'inclusion, 50 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 52 % recevaient de la ciclosporine et 42 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (38 %), le syndrome myéloblastique (15 %) et le lymphome (13 %). Douze pourcents (12 %) des patients étaient positifs à l'ADN du CMV, à l'inclusion.

À l'inclusion, 31 % des patients étaient à haut risque de réactivation tel que défini par un ou plusieurs des critères suivants : donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois loci suivants des gènes HLA : donneur HLA-A, -B ou -DR ; donneur haplo-identique ; donneur non apparenté avec au moins une incompatibilité sur l'un des quatre loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -C et -DRB1 ; utilisation de sang de cordon ombilical comme source de cellules souches ; utilisation de greffons avec cellules T déplétées *ex vivo* ; réaction greffon contre l'hôte (Graft-Versus-Host Disease, GVHD) de Grade 2 ou plus, nécessitant des corticoïdes systémiques.

#### *Critère principal d'efficacité*

Le critère principal d'efficacité dans l'étude P001 était l'infection au CMV cliniquement significative définie par l'incidence de l'ADNémie du CMV justifiant un traitement préemptif anti-CMV (PET) ou la survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible. L'approche « Non-Completer=Failure » (NC = F), selon laquelle les patients qui sortaient de l'étude avant la Semaine 24 post-GCSH ou avaient un résultat manquant à la Semaine 24 post-GCSH étaient comptabilisés comme des échecs, a été utilisée.

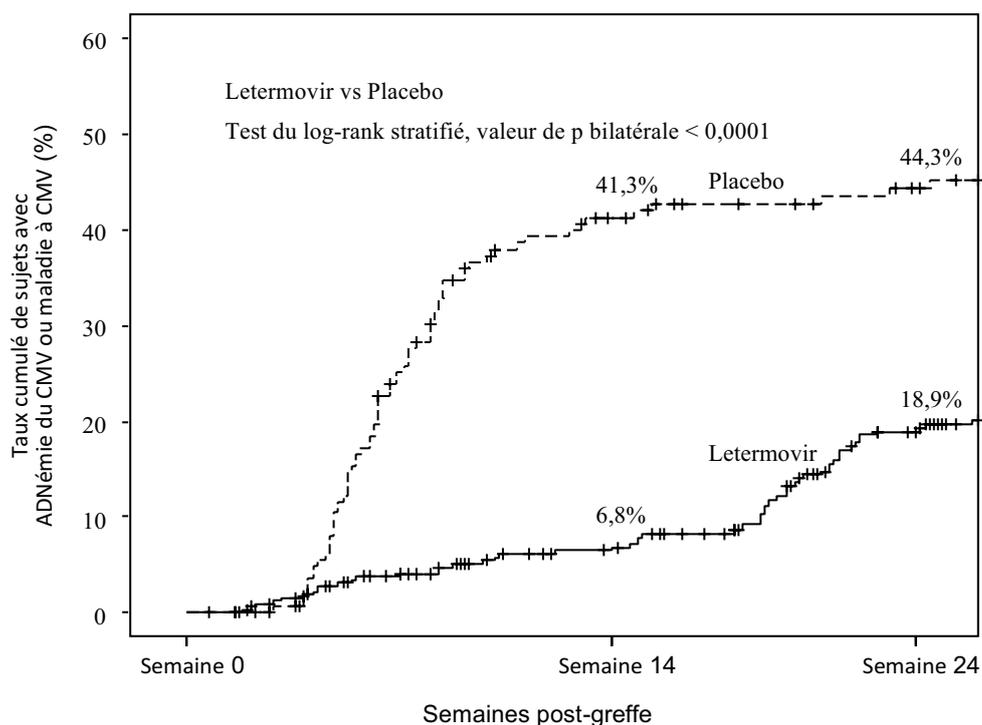
Le letermovir a démontré une efficacité supérieure au placebo dans l'analyse du critère principal, comme le montre le Tableau 3. La différence estimée du traitement de -23,5 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale < 0,0001).

**Tableau 3 : P001 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH (approche NC = F, Population FAS)**

Paramètre	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Critère principal d'efficacité (Proportion de patients en échec de prophylaxie à la Semaine 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Raisons des échecs <sup>†</sup>		
Infection au CMV cliniquement significative	57 (17,5)	71 (41,8)
ADNémie du CMV justifiant un PET anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Maladie à CMV d'un organe cible	5 (1,5)	3 (1,8)
Sortie de l'étude	56 (17,2)	27 (15,9)
Résultat manquant	9 (2,8)	5 (2,9)
Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (Letermovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Différence (IC à 95 %)	-23,5 (-32,5 ; -14,6)	
Valeur de p	< 0,0001	
<p><sup>†</sup> Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre indiqué.</p> <p><sup>§</sup> Les IC à 95 % et la valeur de p pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (risque élevé ou faible). Une valeur de p unilatérale <math>\leq 0,0249</math> a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.</p> <p>FAS=population totale d'analyse (Full analysis set) ; la FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion. Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : Approche Non-Completer = Failure (NC=F). Avec l'approche NC = F, l'échec a été défini comme l'ensemble des patients avec une infection au CMV cliniquement significative ou qui sont sortis prématurément de l'étude, ou pour lesquels il manquait un résultat jusqu'à la fenêtre de visite de la Semaine 24 post-greffe.</p> <p>N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.</p> <p>n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.</p> <p>N.B. : La proportion de patients avec un ADN viral du CMV détectable le Jour 1 et ayant développé une infection à CMV cliniquement significative dans le groupe letermovir était de 64,6 % (31/48) comparativement à 90,9 % (20/22) dans le groupe placebo jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH. La différence estimée (IC à 95 % pour la différence) était de - 26,1 % (- 45,9 % ; - 6,3 %), avec une valeur de p unilatérale nominale &lt; 0,0048.</p>		

Les facteurs liés à une ADNémie du CMV après la Semaine 14 post-GCSH parmi les patients traités par le letermovir incluaient le risque élevé de réactivation du CMV à l'inclusion, la GVHD, l'utilisation de stéroïdes, et le statut sérologique CMV négatif du donneur.

**Figure 1 : P001 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'initiation d'un PET anti-CMV ou de survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la Semaine 24 post-greffe chez les receveurs de GCSH (population FAS)**

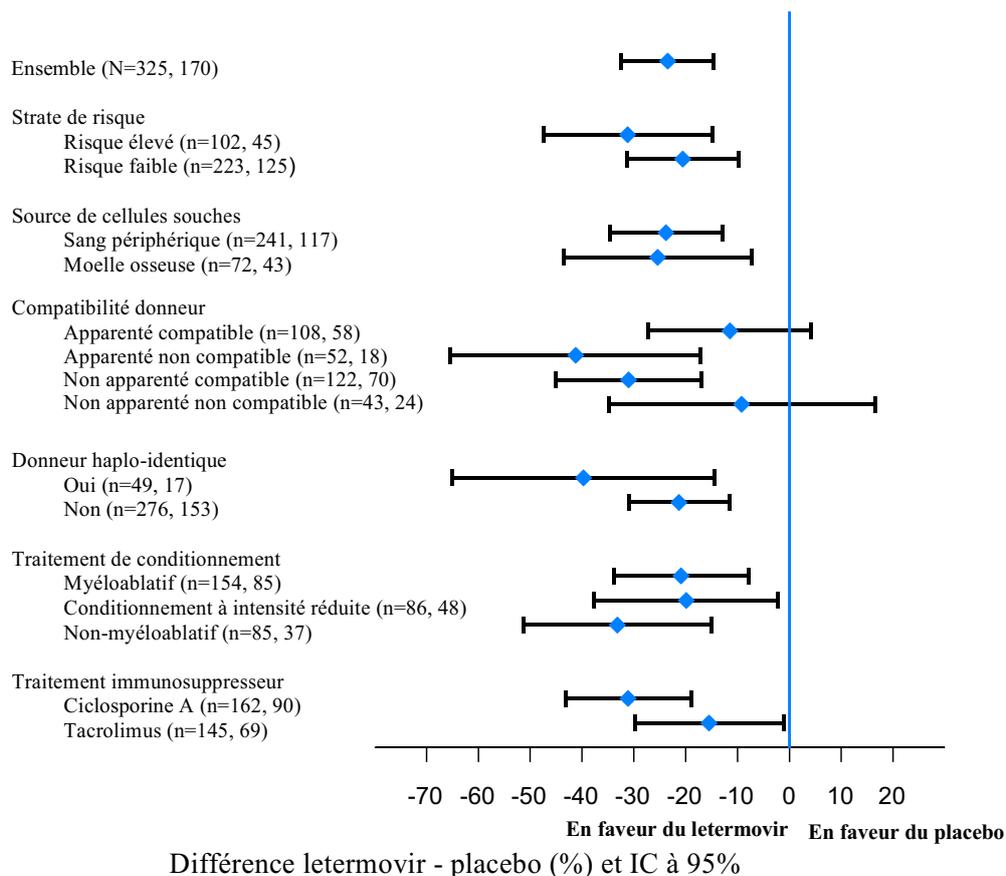


Nombre de patients à risque			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

Il n'y avait pas de différence entre les groupes PREVYMIS et placebo en termes d'incidence ou de délai de prise de greffe.

L'efficacité a été constamment favorable au letermovir sur tous les sous-groupes, y compris risque faible et élevé de réactivation du CMV, traitements de conditionnement, et traitements immunosuppresseurs concomitants (voir Figure 2).

**Figure 2 : P001 : Forest plot de la proportion de patients initiant un PET anti-CMV ou développant une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH, par sous-groupes sélectionnés (approche NC = F, population FAS)**



NC=F, Non-Completer = Failure. Avec l'approche NC=F, les patients qui sortent de l'étude avant la Semaine 24 post-greffe ou pour lesquels il manquait un résultat à la Semaine 24 post-greffe étaient considérés comme échecs.

*P040 : Prophylaxie de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH*

L'efficacité de la prolongation de la prophylaxie par letermovir de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH chez les patients à risque d'infection et de maladie à CMV tardives a été évaluée dans une étude de phase 3 (P040) multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des receveurs adultes séropositifs au CMV [R+] d'une GCSH allogénique. Les patients éligibles qui ont suivi une prophylaxie par letermovir jusqu'à ~ 100 jours post-GCSH ont été randomisés (2:1) pour recevoir du letermovir ou un placebo de la semaine 14 à la semaine 28 post-GCSH. Les patients ont été surveillés jusqu'à la semaine 28 post-GCSH pour le critère d'évaluation principal d'efficacité avec un suivi continu hors traitement jusqu'à la semaine 48 post-GCSH.

Parmi les 218 patients traités, 144 ont reçu du letermovir et 74 ont reçu un placebo. L'âge médian était de 55 ans (intervalle de 20 à 74 ans) ; 62 % étaient des hommes ; 79 % étaient de type caucasien ; 11 % étaient de type asiatique ; 2 % étaient noirs et 10 % étaient de type hispanique ou latino. Les raisons les plus courantes de greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (42 %), la leucémie lymphoïde aiguë (15 %) et le syndrome myélodysplasique (11 %).

Au début de l'étude, tous les patients présentaient des facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives, avec 64 % d'entre eux présentant deux facteurs de risque ou plus. Les facteurs de risque comprenaient : un donneur HLA apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B ou -DR ; donneur haplo-identique ; donneur non apparenté présentant au moins une incompatibilité sur l'un des quatre loci suivants des gènes

HLA : HLA-A, -B, -C et DRB1 ; utilisation du sang du cordon ombilical comme source de cellules souches ; utilisation de greffons avec cellules T déplétées *ex vivo* ; traitement par globuline anti-thymocytes ; traitement par alemtuzumab ; utilisation de prednisone (ou équivalent) par voie systémique à une dose  $\geq 1$  mg/kg de poids corporel par jour.

#### *Critère principal d'efficacité*

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de P040 était l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 28 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'approche d'échec observé a été utilisée, selon laquelle les patients ayant développé une infection à CMV cliniquement significative ou ayant arrêté prématurément l'étude en raison d'une virémie ont été comptés comme des échecs.

Le letermovir a démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 4. La différence estimée du traitement de -16,1 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale = 0,0005). L'efficacité a systématiquement été en faveur du letermovir dans les sous-groupes de patients selon leurs caractéristiques (âge, sexe, origine ethnique) et selon les facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives.

**Tableau 4 : P040 Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH présentant un risque d'infection et de maladie à CMV tardives (approche d'échec observé, population FAS)**

Paramètre	Letermovir (~200 jours de letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 jours de letermovir) (N=74) n (%)
<b>Echecs*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Infection au CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiation d'un PET sur la base d'une virémie CMV documentée	1 (0,7)	11 (14,9)
Maladie à CMV d'un organe cible	1 (0,7)	2 (2,7)
Sortie de l'étude avec une virémie à CMV avant la semaine 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (letermovir (~200 jours de letermovir)-Placebo (~100 jours de letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Différence (IC à 95 %)	-16,1 (-25,8 ; -6,5)	
Valeur de p	0,0005	

\* Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre indiqué.

† Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme une maladie d'un organe cible à CMV (prouvée ou probable) ou l'initiation d'un PET sur la base d'une virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient.

‡ Les IC à 95 % et la valeur de p pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras

pour chaque strate (donneur haplo-identique oui ou non). Une valeur de p unilatérale  $\leq 0,0249$  a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.

Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : approche d'échec observé. Avec l'approche d'échec observé, l'échec a été défini comme l'ensemble des patients ayant développé une infection à CMV cliniquement significative ou qui sont sortis prématurément de l'étude avec une virémie à CMV de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.

*P002 : Adultes séronégatifs pour le CMV receveurs d'une greffe rénale provenant d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-]*

Pour évaluer la prophylaxie par letermovir comme stratégie préventive contre la maladie à CMV chez les receveurs de greffe rénale, l'efficacité du letermovir a été évaluée dans un essai de phase 3 (P002) de non-infériorité multicentrique, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif chez des adultes receveurs de greffe rénale à haut risque [D+/R-]. Les sujets ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit du letermovir, soit du valganciclovir. Le letermovir a été administré avec de l'aciclovir. Le valganciclovir a été administré concomitamment avec un placebo de l'aciclovir. La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation ou non d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction. Le letermovir ou le valganciclovir ont été initiés entre le jour 0 et le jour 7 post-greffe rénale et ont été poursuivis jusqu'à la semaine 28 (~ 200 jours) post-greffe. Les sujets ont été surveillés jusqu'à la semaine 52 post-greffe.

Parmi les 589 patients traités, 292 patients ont été traité par du letermovir et 297 du valganciclovir. L'âge médian était de 51 ans (intervalle de 18 à 82 ans) ; 72 % étaient des hommes ; 84 % étaient de type caucasien ; 2 % étaient de type asiatique ; 9 % étaient noirs ; 17 % étaient de type hispanique ou latino ; et 60 % ont reçu un rein d'un donneur décédé. Les raisons principales les plus courantes de la greffe étaient la maladie rénale kystique congénitale (17 %), l'hypertension (16 %) et le diabète/néphropathie diabétique (14 %).

*Critère principal d'efficacité*

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de P002 était l'incidence de la maladie à CMV (maladie à CMV d'un organe cible ou syndrome à CMV, confirmé par un comité d'arbitrage indépendant) jusqu'à la semaine 52 post-greffe. L'approche d'échec observé a été utilisée, selon laquelle les patients ayant arrêté prématurément l'étude quelle que soit la raison ou en cas de données manquantes à la date de suivi n'étaient pas considérés comme des échecs.

Le letermovir a démontré une non-infériorité par rapport au valganciclovir dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 5.

**Tableau 5 : P002 Résultats d'efficacité chez les receveurs de greffe rénale (approche d'échec observé, population FAS)**

Paramètre	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
<b>Maladie à CMV* jusqu'à la semaine 52</b>	<b>30 (10,4)</b>	<b>35 (11,8)</b>
<b>Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (Letermovir-Valganciclovir)†</b> Différence (IC à 95 %)	-1,4 (-6,5 ; 3,8)‡	

\* Cas de maladie à CMV confirmés par un comité d'arbitrage indépendant.

† Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en

fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction).

‡ Sur la base d'une marge de non-infériorité de 10 %, le letermovir est non inférieur au valganciclovir.

Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : approche d'échec observé. Avec l'approche d'échec observé, les patients qui sont sortis prématurément de l'étude quelle que soit la raison ne sont pas considérés comme des échecs.

Remarque : Les patients randomisés dans le groupe letermovir ont reçu de l'aciclovir pour la prophylaxie contre le virus de l'herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV). Les patients randomisés dans le groupe valganciclovir ont reçu un placebo pour l'aciclovir.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.

L'efficacité était comparable dans tous les sous-groupes, y compris selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la région et l'utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec PREVYMIS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prophylaxie de l'infection par cytomégalovirus (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez des sujets sains, la pharmacocinétique du letermovir a été caractérisée après administration par voie orale et voie intraveineuse. L'exposition au letermovir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose, aussi bien avec l'administration par voie orale que par voie intraveineuse. Il est probable que le mécanisme soit la saturation/l'auto-inhibition des O1TP1B1/3. La pharmacocinétique du letermovir a également été caractérisée après une administration par voie orale et intraveineuse chez des receveurs de GCSH (Tableau 6) et après une administration par voie orale chez des receveurs de greffe rénale (Tableau 7).

### *Sujets sains*

Les valeurs moyennes géométriques à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{max}$  étaient respectivement de 71 500 ng•h/mL et de 13 000 ng/mL, avec 480 mg de letermovir une fois par jour par voie orale.

Le letermovir a atteint l'état d'équilibre en 9 à 10 jours, avec un ratio d'accumulation de 1,2 pour l'ASC et 1 pour la  $C_{max}$ .

### *Receveurs de GCSH*

L'ASC du letermovir a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données de l'étude P001 de phase 3 (voir Tableau 6). Les différences d'exposition entre les schémas posologiques ne sont pas cliniquement pertinentes ; l'efficacité était maintenue sur l'ensemble de l'intervalle d'exposition observé dans P001.

**Tableau 6 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les receveurs de GCSH**

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	34 400 (16 900 ; 73 700)
480 mg par voie intraveineuse, pas de ciclosporine	100 000 (65 300 ; 148 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	60 800 (28 700 ; 122 000)
240 mg par voie intraveineuse, avec ciclosporine	70 300 (46 200 ; 106 000)

\* Estimations post-hoc populationnelles réalisées à partir de l'analyse PK sur les données de l'étude de phase 3

*Receveurs d'une greffe rénale*

L'ASC du letermovir a été estimée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de l'étude P002 de phase 3 (voir Tableau 7). L'efficacité était cohérente sur l'ensemble de l'intervalle des expositions observées dans P002.

**Tableau 7: Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les receveurs de greffe rénale**

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	62 200 (28 900 ; 145 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	57 700 (26 900 ; 135 000)

\* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population de phase 3 avec une variabilité interindividuelle.  
Remarque : la pharmacocinétique du letermovir n'a pas été étudiée après une administration IV chez des receveurs de greffe rénale ; cependant, l'ASC prévisionnelle après l'administration IV est similaire à l'ASC prévue par le modèle après l'administration IV chez les receveurs de GCSH (Tableau 6).

Absorption

Le letermovir a été rapidement absorbé avec un délai médian jusqu'au pic de concentration plasmatique ( $T_{max}$ ) de 1,5 à 3,0 heures, puis a diminué en deux phases. Chez les receveurs de GCSH, la biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 35 % avec 480 mg de letermovir une fois par jour par voie orale, administré sans ciclosporine. La variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité a été estimée à environ 37 %. Chez les receveurs de greffe rénale, la biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 60 % avec 480 mg de letermovir par voie orale une fois par jour administré sans ciclosporine.

*Effet de la ciclosporine*

Chez les receveurs de GCSH, la co-administration de ciclosporine a augmenté les concentrations plasmatiques de letermovir du fait de l'inhibition du OATP1B. La biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 85 % avec 240 mg de letermovir une fois par jour par voie orale, co-administré avec de la ciclosporine chez des patients.

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir recommandée est 240 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

*Effet des aliments*

Chez des sujets sains, l'administration orale d'une dose unique de 480 mg de letermovir avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a eu aucun effet sur l'exposition totale (ASC) et a

donné lieu à une augmentation d'environ 30 % des pics de concentration ( $C_{max}$ ) de letermovir. Le letermovir peut être administré par voie orale avec ou sans aliments comme cela a été fait lors des essais cliniques (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est estimé à 45,5 L après administration intraveineuse chez des receveurs de GCSH.

Le letermovir est massivement lié (98,2 %) aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de l'intervalle des concentrations (3 à 100 mg/L) évalué *in vitro*. Une certaine saturation a été observée à des concentrations plus faibles. La répartition du letermovir entre le sang et le plasma est de 0,56 et est indépendante de l'intervalle de concentrations (0,1 à 10 mg/L) évalué *in vitro*.

Dans les études précliniques de distribution, le letermovir est distribué vers les organes et tissus, les concentrations les plus élevées étant observées dans l'appareil digestif, le canal biliaire et le foie, et des concentrations faibles dans le cerveau.

### Biotransformation

Le composé parent inchangé constitue la majorité (96,6 %) des composants du letermovir présents dans le plasma. Aucun métabolite majeur n'est détecté dans le plasma. Le letermovir est partiellement éliminé par glucuronidation médiée par UGT1A1/1A3.

### Élimination

La demi-vie terminale apparente moyenne du letermovir est d'environ 12 heures après administration de 480 mg de letermovir par voie intraveineuse chez des sujets sains. Les voies d'élimination principales du letermovir sont l'excrétion biliaire ainsi que la glucuronidation directe. Le processus implique les transporteurs de captation hépatique des OATP1B1/3 puis la glucuronidation catalysée par les UGT1A1/3.

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, la clairance apparente du letermovir à l'état d'équilibre est estimée à 4,84 L/h après administration intraveineuse de 480 mg chez des receveurs de GCSH. La variabilité inter-individuelle de la clairance est estimée à 24,6 %.

### Excrétion

Après administration orale de letermovir radiomarqué, 93,3 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces. La majorité du letermovir a été éliminée par voie biliaire sous forme du composé parent inchangé avec une proportion minimale (6 % de la dose) sous forme de métabolite acyl-glucuronide dans les fèces. L'acyl-glucuronide est instable dans les fèces. L'excrétion urinaire du letermovir était négligeable (< 2 % de la dose).

### Pharmacocinétiques dans les populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 81 % et 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B [CP-B], score de 7-9) et sévère (Child-Pugh Classe C [CP-C], score de 10-15) que chez les sujets sains. Les modifications de l'exposition au letermovir chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne sont pas cliniquement pertinentes.

Des élévations marquées de l'exposition au letermovir libre sont anticipées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

#### *Étude clinique dans une population présentant une insuffisance rénale*

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 115 et était de 81 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 31 à 56,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et sévère (DFGe de 11,9 à 28,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que chez les sujets sains. Les modifications de l'exposition au letermovir en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

#### *Post-greffe rénale (P002)*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC du letermovir était plus élevée d'environ 12 %, 27 % et 35 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale (ClCr supérieure ou égale à 60 et inférieure à 90 mL/min), modérée (ClCr supérieure ou égale à 30 ml/min et inférieure à 60 mL/min) et sévère (ClCr supérieure ou égale à 15 et inférieure à 30 mL/min), respectivement, comparée aux sujets présentant une ClCr supérieure ou égale à 90 mL/min. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

#### *Poids*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population chez des sujets sains, l'ASC estimée du letermovir est plus faible de 18,7 % chez les patients pesant 80-100 kg que chez les patients pesant 67 kg. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des receveurs de greffe rénale (P002), l'ASC du letermovir est estimée être inférieure de 26 % chez les patients pesant plus de 80 kg par rapport aux patients pesant 80 kg ou moins. Ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

#### *Origine ethnique*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population chez des sujets sains, l'ASC estimée du letermovir est plus élevée de 33,2 % chez les sujets de type asiatique que chez les sujets de type caucasien. Cette modification n'est pas cliniquement pertinente.

#### *Sexe*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la pharmacocinétique du letermovir entre les patients de sexe masculin et féminin.

#### *Sujets âgés*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, il n'y a pas d'effet lié à l'âge sur la pharmacocinétique du letermovir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité générale

Une toxicité testiculaire irréversible a été observée uniquement chez les rats à des niveaux d'exposition systémique (ASC) au moins 3 fois supérieurs aux expositions observées chez l'Homme à la dose recommandée chez l'Homme (DRH). Cette toxicité a été caractérisée par une dégénérescence des tubes séminifères, une oligospermie et la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, avec une baisse du poids des testicules et des épидидymes. Il n'y a pas de toxicité testiculaire chez le rat à des expositions (ASC) similaires aux expositions obtenues chez l'Homme à la DHR. Aucune toxicité testiculaire n'a été observée chez la souris et le singe aux doses maximales testées, avec des expositions respectivement jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures aux expositions observées chez l'Homme à la DRH. La pertinence chez l'Homme est inconnue.

On sait que l'hydroxypropylbetadex peut provoquer une vacuolation du rein chez le rat après administration par voie intraveineuse de doses supérieures à 50 mg/kg/jour. Une vacuolation avait été observée dans les reins des rats ayant reçu par voie intraveineuse du letermovir formulé avec 1500 mg/kg/jour d'hydroxypropylbetadex, excipient de la cyclodextrine.

## Cancérogénèse

Une étude de cancérogénèse par voie orale de 6 mois chez des souris transgéniques RasH2 (Tg.RasH2) n'a montré aucune preuve de tumorigénèse pertinente pour l'homme jusqu'aux doses les plus élevées testées, 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour respectivement chez les mâles et les femelles.

## Mutagenèse

Le letermovir n'a pas été génotoxique dans une batterie d'essais *in vitro* ou *in vivo*, incluant les essais de mutagenèse microbienne, d'aberrations chromosomiques sur cellules d'ovaire de hamster chinois et dans une étude *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

## Reproduction

### *Fertilité*

Dans les études sur la fertilité et le développement précoces de l'embryon chez le rat, aucun effet du letermovir n'a été observé sur la fertilité des femelles. Chez les rats mâles, une baisse de la concentration des spermatozoïdes, une baisse de la motilité des spermatozoïdes et une baisse de la fertilité ont été observées à des niveaux d'exposition systémique au moins 3 fois supérieurs à l'ASC chez l'Homme à la DRH (voir « Toxicité générale »).

Chez des singes ayant reçu du letermovir, il n'y a eu aucune preuve de toxicité testiculaire par évaluation histopathologique, mesure de la taille des testicules, analyse des hormones sanguines (hormone folliculo-stimulante, inhibine B et testostérone) et par évaluation des spermatozoïdes (nombre, motilité et morphologie des spermatozoïdes) à des niveaux d'exposition systémique environ 2 fois supérieurs à l'ASC chez l'Homme à la DRH.

## Développement

Une toxicité maternelle chez les rats (y compris une diminution de la prise de poids) a été observée à 250 mg/kg/jour (environ 11 fois l'ASC à la DRH) ; chez la progéniture, une baisse du poids du fœtus avec un retard d'ossification, des fœtus légèrement œdémateux et une incidence accrue de cordons ombilicaux courts et de variations et malformations des vertèbres, des côtes et du pelvis ont été observés. Aucun effet sur la mère ou sur le développement n'a été observé à la dose de 50 mg/kg/jour (environ 2,5 fois l'ASC à la DRH.).

Une toxicité maternelle chez des lapins (y compris mortalité et avortements) a été observée à 225 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC à la DRH) ; chez la progéniture, une incidence accrue de malformations et de variations des vertèbres et des côtes a été observée.

Dans l'étude de développement pré- et post-natal, le letermovir a été administré par voie orale à des rats femelles gestantes. Aucune toxicité sur le développement n'a été observée jusqu'à l'exposition la plus élevée testée (2 fois supérieure à l'ASC à la DRH).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Povidone (E1201)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Stéarate de magnésium (E470b)

## Pelliculage

Lactose monohydraté  
Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine (E1518)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (uniquement pour les comprimés à 480 mg) (E172)  
Cire de carnauba (E903)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boite de 28x1 comprimés dans des plaquettes perforées pour doses unitaires en Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 8 janvier 2018  
Date de dernier renouvellement : 24 Août 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion  
PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 240 mg (12 mL par flacon) de letermovir.  
Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

### PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 480 mg (24 mL par flacon) de letermovir.  
Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 23 mg (1 mmol) de sodium par flacon à 240 mg.  
Ce médicament contient 46 mg (2 mmol) de sodium par flacon à 480 mg.

Chaque dose de 240 mg (flacon de 12 mL) de ce médicament contient 1 800 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).

Chaque dose de 480 mg (flacon de 24 mL) de ce médicament contient 3 600 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile)  
Liquide limpide, incolore  
pH entre 7 et 8

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

PREVYMIS doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe rénale.

### Posologie

PREVYMIS est également disponible pour administration par voie orale (comprimés pelliculés à 240 mg et à 480 mg).

PREVYMIS comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion peuvent être utilisés de manière interchangeable, à la discrétion du médecin, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La dose recommandée de PREVYMIS est 480 mg une fois par jour.

### *GCSH*

PREVYMIS doit être initié après une GCSH. PREVYMIS peut être débuté le jour de la greffe, et au plus tard 28 jours post-GCSH. PREVYMIS peut être débuté avant ou après la prise de la greffe. La prophylaxie par PREVYMIS doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-GCSH.

Une prophylaxie par PREVYMIS prolongée au-delà de 100 jours post-GCSH peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (voir rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de PREVYMIS pendant plus de 200 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

### *Greffe rénale*

PREVYMIS doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivie jusqu'à 200 jours post-greffe.

### *Ajustement posologique*

Si PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, la dose de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2).

- Si la ciclosporine est initiée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour.
- Si la ciclosporine est arrêtée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être augmentée à 480 mg une fois par jour.
- Si l'administration de ciclosporine est temporairement interrompue en raison de concentrations élevées de ciclosporine, aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis.

### *En cas d'oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, celle-ci doit être administrée au patient dès que possible. Si c'est le moment de recevoir la dose suivante, ne pas administrer la dose oubliée et reprendre le schéma d'administration habituel. Ne pas doubler la dose suivante ou administrer plus que la dose prescrite.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en fonction de l'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) à modérée (Child-Pugh Classe B). PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale*

PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST) dialysés ou non dialysés. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été démontrées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion contient de l'hydroxypropylbetadex. L'exposition clinique attendue à l'hydroxypropylbetadex avec le letermovir administré par voie intraveineuse devrait être approximativement de 3 600 mg/jour pour une dose de 480 mg de letermovir. Il n'y a pas eu de cas de lésions rénales liées à l'hydroxypropylbetadex dans les études chez l'Homme avec le letermovir administré par voie intraveineuse pendant une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 47 jours. Chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) recevant PREVYMIS, une accumulation de l'hydroxypropylbetadex peut survenir (voir rubrique 5.3). Les taux de créatinine sérique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de PREVYMIS chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

### Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse uniquement.

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion doit être dilué (voir rubrique 6.6) avant administration.

La solution diluée de PREVYMIS doit être administrée à travers un filtre en ligne stérile en polyéthersulfone (PES) de 0,2 microns ou 0,22 microns. Ne pas administrer la solution diluée à travers un filtre autre que le filtre en ligne stérile en polyéthersulfone de 0,2 microns ou 0,22 microns.

PREVYMIS doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse. PREVYMIS ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Après dilution, PREVYMIS doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée totale approximative de 60 minutes à l'aide d'un cathéter veineux périphérique ou central. La totalité du contenu de la poche intraveineuse doit être administrée.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec le pimozide (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

Lorsque le letermovir est associé à la ciclosporine :

L'utilisation concomitante de dabigatran, d'atorvastatine, de simvastatine, de rosuvastatine ou de pitavastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Surveillance de l'ADN du CMV chez les receveurs de GCSH

Lors d'un essai de phase 3 (P001), la sécurité et l'efficacité du letermovir ont été établies chez des patients GCSH présentant un résultat négatif au test ADN du CMV avant initiation de la prophylaxie.

L'ADN du CMV a été surveillé chaque semaine jusqu'à la Semaine 14 post-greffe, et ensuite toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 24. En cas d'ADNémie ou de maladie à CMV cliniquement significative, la prophylaxie par le letermovir était arrêtée et une thérapie préemptive standard (PET) ou un traitement était instauré. Pour les patients chez lesquels la prophylaxie par letermovir était instaurée et dont le test ADN du CMV à l'inclusion s'est révélé positif par la suite, la prophylaxie pouvait être poursuivie si les critères d'initiation de la PET n'étaient pas remplis (voir rubrique 5.1).

#### Risque d'effets indésirables ou d'effet thérapeutique diminué en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de PREVMIS avec certains médicaments peut donner lieu à des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, dont certaines peuvent entraîner :

- de possibles effets indésirables cliniquement significatifs liés à une exposition accrue aux traitements concomitants ou au letermovir.
- une diminution significative des concentrations plasmatiques du traitement concomitant, qui peut entraîner un effet thérapeutique moindre du traitement concomitant.

Se reporter au Tableau 1 concernant les mesures de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, incluant des recommandations posologiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Interactions médicamenteuses

PREVMIS doit être utilisé avec prudence avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite (par ex. alfentanil, fentanyl et quinidine), car l'administration concomitante peut entraîner des élévations des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A. Une surveillance étroite et/ou un ajustement posologique des substrats du CYP3A co-administrés est recommandé (voir rubrique 4.5).

Une surveillance accrue de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus est généralement recommandée les 2 premières semaines après l'initiation et l'arrêt du letermovir (voir rubrique 4.5) ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir.

Le letermovir est un inducteur modéré des enzymes et des transporteurs. L'induction peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de certains médicaments métabolisés et transportés (voir rubrique 4.5).

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est donc recommandé pour le voriconazole. L'utilisation concomitante de dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran.

Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par les OATP1B1/3 tels que la plupart des statines (voir rubrique 4.5 et Tableau 1).

#### Administration à travers un filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns

PREVMIS solution à diluer pour perfusion peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit. L'administration de la solution diluée de PREVMIS exige toujours l'utilisation d'un filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns, que ces particules liées au produit soient visibles ou non dans le flacon ou dans la solution diluée (voir rubriques 4.2 et 6.6).

#### Excipients

##### Sodium

Ce médicament contient 23 mg (soit 1 mmol) de sodium par flacon de 240 mg, équivalent à 1,15 % de la prise maximale quotidienne de sodium de 2 g recommandée pour un adulte par l'OMS. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Ce médicament contient 46 mg (soit 2 mmol) de sodium par flacon de 480 mg, équivalent à 2,30 % de la prise maximale quotidienne de sodium de 2 g recommandée pour un adulte par l'OMS. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Cyclodextrine

Ce médicament contient 1800 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par flacon de 12 mL (dose de 240 mg).

Ce médicament contient 3600 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par flacon de 24 mL (dose de 480 mg)

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Informations générales sur les différences d'exposition entre les différents schémas thérapeutiques du letermovir :

- L'exposition plasmatique estimée au letermovir est différente en fonction du schéma posologique utilisé (voir tableau en rubrique 5.2). Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses pour le letermovir dépendront donc du schéma posologique utilisé pour le letermovir et de l'association ou non du letermovir avec la ciclosporine.
- L'association de la ciclosporine et du letermovir peut conduire à des effets plus marqués ou additionnels sur les médicaments concomitants par rapport au letermovir seul (voir Tableau 1).

Effets d'autres médicaments sur le letermovir

*In vivo*, le letermovir est éliminé par excrétion biliaire et glucuronidation. L'importance relative de ces voies d'élimination est inconnue. Les deux voies d'élimination impliquent une absorption active dans l'hépatocyte par les transporteurs de captation hépatique OATP1B1/3. Après absorption, la glucuronidation du letermovir est médiée par les UGT1A1 et 3. Le letermovir semble aussi soumis aux efflux médiés par la P-gp et la BCRP dans le foie et les intestins (voir rubrique 5.2).

Inducteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments ou transporteurs

La co-administration de PREVYMIS (avec ou sans ciclosporine) avec des inducteurs puissants et modérés des transporteurs (ex., P-gp) et/ou des enzymes (ex., UGTs) n'est pas recommandée car elle peut conduire à une exposition subthérapeutique au letermovir (voir tableau 1).

- La rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifabutine et le phénobarbital sont des exemples d'inducteurs puissants.
- La thioridazine, le modafinil, le ritonavir, le lopinavir, l'éfavirenz et l'étravirine sont des exemples d'inducteurs modérés.

L'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp) qui n'est pas cliniquement pertinente, suivie par une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'induction de la P-gp/UGT) avec une co-administration continue de rifampicine (voir tableau 1).

Effets additionnels d'autres produits sur le letermovir en cas d'association avec la ciclosporine

*Inhibiteurs des OATP1B1 ou 3*

L'administration concomitante de PREVYMIS avec des médicaments inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner des concentrations plasmatiques augmentées de letermovir. Si PREVYMIS est administré simultanément à la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3), la dose recommandée de PREVYMIS est de 240 mg une fois par jour (voir Tableau 1 et rubriques 4.2 et 5.2).

La prudence est conseillée lorsque d'autres inhibiteurs des OATP1B1/3 sont ajoutés au letermovir associé à la ciclosporine.

- Le gemfibrozil, l'érythromycine, la clarithromycine, et plusieurs inhibiteurs de la protéase (atazanavir, siméprévir) sont des exemples d'inhibiteurs des OATP1B1.

#### *Inhibiteurs de la P-gp/BCRP*

Des résultats *in vitro* montrent que le letermovir est un substrat de la P-gp/BCRP. Les modifications des concentrations plasmatiques du letermovir dues à une inhibition de la P-gp/BCRP par l'itraconazole n'ont pas été cliniquement pertinentes.

#### Effet du letermovir sur d'autres médicaments

##### *Médicaments principalement éliminés par métabolisme ou influencés par transport actif*

*In vivo*, le letermovir est un inducteur général des enzymes et des transporteurs. A moins qu'une enzyme ou un transporteur particulier ne soit inhibé (voir ci-dessous), une induction peut être attendue. Par conséquent, le letermovir peut potentiellement conduire à diminuer l'exposition plasmatique et possiblement réduire l'efficacité des médicaments co-administrés qui sont principalement éliminés par métabolisme ou par transport actif.

L'importance de l'effet d'induction dépend de la voie d'administration du letermovir et de l'utilisation concomitante ou non de ciclosporine. L'effet maximal de l'induction peut être attendu après 10 à 14 jours de traitement par letermovir. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre d'un médicament spécifique affecté aura également une influence sur le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal sur les concentrations plasmatiques.

*In vitro*, le letermovir est un inhibiteur des CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, et OAT3 à des concentrations pertinentes *in vivo*. Des études *in vivo* sont disponibles pour étudier l'effet net sur le CYP3A4, la P-gp, les OATP1B1/3 en plus du CYP2C19. L'effet net *in vivo* sur les autres enzymes et transporteurs listés n'est pas connu. Des informations détaillées sont présentées ci-dessous.

On ne sait pas si le letermovir peut affecter l'exposition de la piperacilline/tazobactam, de l'amphotéricine B et de la micafungine. L'interaction potentielle entre le letermovir et ces médicaments n'a pas été étudiée. Il existe un risque théorique d'exposition réduite en raison de l'induction mais l'amplitude de l'effet et donc la pertinence clinique est actuellement inconnue.

##### *Médicaments métabolisés par le CYP3A*

*In vivo*, le letermovir est un inhibiteur modéré du CYP3A. L'administration concomitante de PREVYMIS avec le midazolam par voie orale (un substrat du CYP3A) entraîne une élévation de 2 à 3 fois des concentrations plasmatiques de midazolam. L'administration concomitante de PREVYMIS peut provoquer des augmentations cliniquement pertinentes des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A administrés simultanément (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

- Certains immunosuppresseurs (par ex la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase, et l'amiodarone sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). Le pimoziide et les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

L'importance de l'effet inhibiteur du CYP3A dépend de la voie d'administration du letermovir et de l'utilisation concomitante ou non de la ciclosporine.

En raison de l'inhibition dépendante du temps et de l'induction simultanée, l'effet net des enzymes inhibitrices peut ne pas être atteint avant 10 à 14 jours. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre d'un médicament spécifique affecté aura également une influence sur le temps nécessaire pour atteindre l'effet optimal sur les concentrations plasmatiques. A la fin du traitement, l'effet inhibiteur disparaît après 10-14 jours. Si une surveillance est mise en place, celle-ci est recommandée les 2 premières semaines après initiation et arrêt du letermovir (voir rubrique 4.4) ainsi qu'après chaque changement de voie d'administration de letermovir.

##### *Médicaments transportés par les OATP1B1/3*

Le letermovir est un inhibiteur des transporteurs OATP1B1/3. L'administration de PREVYMIS peut provoquer une augmentation cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats des OATP1B1/3.

- Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fexofénadine, le répaglinide et le glyburide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). En comparant les schémas thérapeutiques du letermovir administrés sans ciclosporine, l'effet est plus marqué après administration intraveineuse de letermovir qu'après administration orale.

Il est probable que l'amplitude de l'inhibition des OATP1B1/3 sur les médicaments co-administrés soit plus importante quand PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3). Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat des OATP1B1/3.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP2C19*

L'administration concomitante de PREVYMIS avec le voriconazole (un substrat du CYP2C19) entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques du voriconazole, indiquant que le letermovir est un inducteur du CYP2C19. Il est probable que le CYP2C9 soit également induit. Le letermovir peut potentiellement diminuer l'exposition des substrats du CYP2C9 et/ou du CYP2C19, pouvant entraîner des doses inférieures aux seuils thérapeutiques.

- La warfarine, le voriconazole, le diazépam, le lansoprazole, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, la tilidine, le tolbutamide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1). Il est attendu que l'effet du letermovir par voie orale sans ciclosporine soit moins prononcé que celui du letermovir par voie intraveineuse avec ou sans ciclosporine, ou celui du letermovir par voie orale avec ciclosporine. Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat du CYP2C9 ou CYP2C19. Voir également les informations générales ci-dessus sur l'induction concernant les durées de cette interaction.

#### *Médicaments métabolisés par le CYP2C8*

*In vitro*, le letermovir inhibe le CYP2C8 mais peut aussi induire le CYP2C8 grâce à son potentiel inducteur. *In vivo* l'effet net est inconnu.

- Le répaglinide est un exemple de médicament qui est principalement éliminé par le CYP2C8 (voir Tableau 1). L'utilisation concomitante du répaglinide et du letermovir avec ou sans ciclosporine n'est pas recommandée.

#### *Médicaments transportés par la P-gp dans les intestins*

Le letermovir est un inducteur de la P-gp intestinale. L'administration de PREVYMIS peut entraîner une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont significativement transportés par la P-gp dans les intestins, tels que le dabigatran et le sofosbuvir.

#### *Médicaments métabolisés par les CYP2B6, UGT1A1 ou transportés par la BCRP ou l'OATP2B1*

*In vivo*, le letermovir est un inducteur général mais il a également été observé comme inhibiteur des CYP2B6, UGT1A1, BCRP et OATP2B1 *in vitro*. L'effet net *in vivo* est inconnu. Par conséquent, les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs peuvent augmenter ou diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec le letermovir. Une surveillance supplémentaire peut être recommandée ; se référer au RCP pour ces médicaments.

- Le bupropion est un exemple de médicaments métabolisés par le CYP2B6.
- Le raltégravir et le dolutégravir sont des exemples de médicaments métabolisés par l'UGT1A1.
- La rosuvastatine et la sulfasalazine sont des exemples de médicaments transportés par la BCRP.
- Le céliprolol est un exemple de médicament transporté par l'OATP2B1.

#### *Médicaments transportés par le transporteur rénal OAT3*

Les données *in vitro* indiquent que le letermovir est un inhibiteur de l'OAT3 ; le letermovir peut donc être un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par l'OAT3 peuvent être augmentées.

- La ciprofloxacine, le ténofovir, l'imipénème et la cilastatine sont des exemples de médicaments transportés par l'OAT3.

### Informations générales

En cas d'ajustements posologiques des médicaments concomitants en raison du traitement par PREVYMIS, les doses doivent être réajustées après la fin du traitement par PREVYMIS. Un ajustement posologique peut également être nécessaire en cas de changement de la voie d'administration ou de l'immunosuppresseur.

Le Tableau 1 présente une liste des interactions médicamenteuses avérées ou potentiellement significatives sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées avec PREVYMIS ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles susceptibles de survenir avec PREVYMIS (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.1 et 5.2).

**Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments . Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions cliniquement pertinentes. Voir également le texte général ci-dessus sur les interactions médicamenteuses.**

**Sauf indication contraire, les études d'interaction ont été réalisées avec le letermovir par voie orale sans ciclosporine. Il convient de noter que l'interaction potentielle et les conséquences cliniques peuvent être différentes si le letermovir est administré par voie orale ou intraveineuse, et si la ciclosporine est utilisée de façon concomitante. En cas de changement de la voie d'administration ou de l'immunosuppresseur, la recommandation concernant la co-administration doit être révisée.**

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Antibiotiques</b>		
nafcilline	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La nafcilline peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de nafcilline n'est pas recommandée.
<b>Antifongiques</b>		
fluconazole (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg dose unique)	↔ fluconazole ASC 1,03 (0,99 ; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92 ; 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01 ; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93 ; 1,21)  Interaction à l'état d'équilibre non étudiée. Attendu : ↔ fluconazole ↔ letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.
itraconazole (200 mg une fois par jour par voie orale)/ letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↔ itraconazole ASC 0,76 (0,71 ; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76 ; 0,92)  ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17 ; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05 ; 1,39)	Pas d'ajustement posologique requis.

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
posaconazole <sup>‡</sup> (300 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↔ posaconazole ASC 0,98 (0,82 ; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95 ; 1,29)	Pas d'ajustement posologique requis.
voriconazole <sup>‡</sup> (200 mg deux fois par jour)/letermovir (480 mg par jour)	↓ voriconazole ASC 0,56 (0,51 ; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53 ; 0,71)  (induction du CYP2C9/19)	Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, un suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole est recommandé les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.
<b>Antimycobactériens</b>		
rifabutine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La rifabutine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de rifabutine n'est pas recommandée.
rifampicine <sup>§</sup>		
(600 mg dose unique par voie orale)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 2,03 (1,84 ; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46 ; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59 ; 2,54)  (inhibition des OATP1B1/3 et/ou inhibition de la P-gp)	
(600 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 1,58 (1,38 ; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16 ; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65 ; 0,93)  (inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp)	La rifampicine en doses multiples diminue les concentrations plasmatiques du letermovir.
(600 mg une fois par jour par voie orale)/letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67 ; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79 ; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11 ; 0,19)  (somme de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp et de l'induction de la P-gp/UGT)	L'administration concomitante de PREVYMIS et de rifampicine n'est pas recommandée.
(600 mg une fois par jour par voie orale (24 heures après la rifampicine)) <sup>§</sup> /letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↓ letermovir ASC 0,15 (0,13 ; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22 ; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06 ; 0,12)  (induction de la P-gp/UGT)	
<b>Antipsychotiques</b>		

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
thioridazine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La thioridazine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de thioridazine n'est pas recommandée.
<b>Antagonistes de l'endothéline</b>		
bosentan	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le bosentan peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de bosentan n'est pas recommandée.
<b>Antiviraux</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87 ; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71 ; 0,93)	Pas d'ajustement posologique requis.
valaciclovir	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ valaciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.
<b>Produits à base de plantes</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de millepertuis est contre-indiquée.
<b>Médicaments VIH</b>		
éfavirenz	Interaction non étudiée. Attendu: ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)  ↑ ou ↓ éfavirenz (inhibition ou induction du CYP2B6)	L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et d'éfavirenz n'est pas recommandée.
étravirine, névirapine, ritonavir, lopinavir	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Ces antiviraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS avec ces antiviraux n'est pas recommandée.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>		
atorvastatine <sup>‡</sup> (20 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	<p>↑ atorvastatine ASC 3,29 (2,84 ; 3,82) C<sub>max</sub> 2,17 (1,76 ; 2,67)</p> <p>(inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec PREVYMIS<sup>#</sup>.</p> <p>Bien que non étudiée, lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine devrait être plus importante qu'avec PREVYMIS seul. Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'atorvastatine est contre-indiquée.</p>
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	<p>Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</p> <p>(inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Le letermovir peut augmenter de façon substantielle les concentrations plasmatiques de ces statines. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec PREVYMIS seul.</p> <p>Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'utilisation de ces statines est contre-indiquée.</p>
fluvastatine, pravastatine	<p>Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</p> <p>(inhibition des OATP1B1/3 et/ou de BCRP)</p>	<p>Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines.</p> <p>Lorsque PREVYMIS est co-administré avec ces statines, une réduction de la dose de la statine peut être nécessaire<sup>#</sup>. Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés.</p> <p>Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, la pravastatine n'est pas recommandée alors que pour la fluvastatine, une réduction de dose peut être nécessaire<sup>#</sup>. Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés.</p>

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
<b>Immunosuppresseurs</b>		
ciclosporine (50 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ ciclosporine ASC 1,66 (1,51 ; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97 ; 1,19) (inhibition du CYP3A)	Si PREVYMIS est administré simultanément à la ciclosporine, la dose de PREVYMIS doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 5.1).
ciclosporine (200 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97 ; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33 ; 1,65)  (inhibition des OATP1B1/3)	Les concentrations de ciclosporine dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS, et la dose de ciclosporine doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .
mycophénolate mofétil (1 g dose unique) /letermovir (480 mg par jour)	↔ acide mycophénolique ASC 1,08 (0,97 ; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82 ; 1,12)  ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04 ; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92 ; 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis.
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg dose unique) / letermovir (480 mg par jour)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01 ; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48 ; 3,06)  (inhibition du CYP3A)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Les concentrations du sirolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS, et la dose de sirolimus doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .  Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations du sirolimus à l'initiation ou à l'arrêt de la ciclosporine co-administrée avec PREVYMIS.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du sirolimus pour des recommandations particulières de dose pour l'utilisation du sirolimus avec la ciclosporine.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec PREVYMIS seul.

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04 ; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32 ; 1,86) (inhibition du CYP3A)	Les concentrations du tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de PREVYMIS et à l'arrêt de PREVYMIS et la dose de tacrolimus doit être ajustée en conséquence <sup>#</sup> .
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (80 mg deux fois par jour)	↔ letermovir ASC 1,02 (0,97 ; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84 ; 1,00)	
<b>Contraceptifs oraux</b>		
éthinyloestradiol (EE) (0,03 mg)/lévonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) dose unique/letermovir (480 mg par jour)	↔ EE ASC 1,42 (1,32 ; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83 ; 0,96)  ↔ LNG ASC 1,36 (1,30 ; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86 ; 1,04)	Pas d'ajustement posologique requis.
Autres contraceptifs stéroïdiens oraux agissant par voie systémique	Risque de ↓ contraceptifs stéroïdiens	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des autres contraceptifs stéroïdiens oraux, diminuant ainsi leur efficacité. Pour garantir un effet contraceptif adéquat avec un contraceptif oral, des produits contenant EE et LNG doivent être choisis.
<b>Médicaments antidiabétiques</b>		
répaglinide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ ou ↓ répaglinide  (induction du CYP2C8, inhibition des CYP2C8 et OATP1B)	Le letermovir peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du répaglinide. (L'effet net est inconnu).  L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, une augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide est attendue du fait d'une inhibition supplémentaire des OATP1B par la ciclosporine. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée <sup>#</sup> .

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
glyburide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ glyburide  (inhibition des OATP1B1/3, inhibition du CYP3A, induction du CYP2C9)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du glyburide.  Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations de glucose les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du glyburide pour des recommandations particulières de dose.
<b>Médicaments antiépileptiques (voir aussi texte général)</b>		
carbamazépine, phénobarbital	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	La carbamazépine ou le phénobarbital peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de carbamazépine ou de phénobarbital n'est pas recommandée.
phénytoïne	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)  ↓ phénytoïne  (induction des CYP2C9/19)	La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.  Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la phénytoïne.  L'administration concomitante de PREVYMIS et de phénytoïne n'est pas recommandée.
<b>Anticoagulants oraux</b>		
warfarine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ warfarine  (induction du CYP2C9)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine.  Une surveillance régulière de l'INR (rapport international normalisé) doit être réalisée lors de l'administration concomitante de la warfarine avec le traitement par PREVYMIS <sup>#</sup> . Une surveillance est recommandée pendant les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.

<b>Traitement concomitant</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C<sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS</b>
dabigatran	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ dabigatran  (induction de la P-gp intestinale)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques du dabigatran et peut diminuer l'efficacité du dabigatran. L'utilisation concomitante du dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran.  Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, le dabigatran est contre-indiqué.
<b>Sédatifs</b>		
midazolam (1 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (240 mg par voie orale une fois par jour)  midazolam (2 mg par voie orale dose unique) /letermovir (240 mg une fois par jour par voie orale)	↑ midazolam par voie intraveineuse : ASC 1,47 (1,37 ; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94 ; 1,17)  Voie orale : ASC 2,25 (2,04 ; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55 ; 1,92)  (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique étroite doit être réalisée à la recherche d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée pendant la co-administration de PREVYMIS avec le midazolam. Un ajustement posologique du midazolam doit être envisagé <sup>#</sup> . L'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam peut être plus importante lorsque le midazolam par voie orale est administré avec le letermovir à la dose clinique en comparaison à la dose étudiée.
<b>Agonistes des opiacés</b>		
Exemples : alfentanil, fentanyl	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ opiacés métabolisés par le CYP3A  (inhibition du CYP3A)	Une surveillance régulière des effets indésirables liés à ces médicaments est recommandée durant la co-administration. Un ajustement posologique des opiacés métabolisés par le CYP3A peut être nécessaire <sup>#</sup> (voir rubrique 4.4). Une surveillance est aussi recommandée lors d'un changement de voie d'administration. Lorsque PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations plasmatiques des opiacés métabolisés par CYP3A peut être plus importante. Une surveillance clinique étroite doit être réalisée à la recherche d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée pendant la co-administration de PREVYMIS avec la ciclosporine et l'alfentanil ou le fentanyl. Se référer au RCP correspondant (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Médicaments anti-arythmiques</b>		
amiodarone	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ amiodarone  (principalement inhibition du CYP3A et inhibition ou induction du CYP2C8)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'amiodarone.  Une surveillance régulière des effets indésirables liés à l'amiodarone est recommandée durant la co-administration. Une surveillance régulière des concentrations de l'amiodarone doit être réalisée lors de l'administration concomitante de l'amiodarone avec PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ quinidine  (inhibition du CYP3A)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quinidine.  Une surveillance clinique étroite doit être réalisée pendant l'administration de PREVYMIS avec la quinidine. Se référer au RCP correspondant <sup>#</sup> .
<b>Médicaments cardiovasculaires</b>		
digoxine <sup>‡</sup> (0,5 mg dose unique)/letermovir (240 mg deux fois par jour)	↔ digoxine ASC 0,88 (0,80 ; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63 ; 0,89)  (induction de la P-gp)	Pas d'ajustement posologique requis.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>		
oméprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ oméprazole  (induction du CYP2C19)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19.  Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
pantoprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ pantoprazole  (probablement due à l'induction du CYP2C19)  Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19.  Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration <sup>†</sup> Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour ASC, C <sub>max</sub> (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS
<b>Agents favorisant l'éveil</b>		
modafinil	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir  (induction de la P-gp/UGT)	Le modafinil peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS et de modafinil n'est pas recommandée.
<p>*Ce tableau n'est pas exhaustif.  <sup>†</sup> ↓ = diminution, ↑ = augmentation  ↔ = pas de modification cliniquement pertinente  <sup>‡</sup> Étude d'interaction unidirectionnelle évaluant l'effet du letermovir sur le médicament concomitant.  <sup>§</sup> Ces données correspondent à l'effet de la rifampicine sur le letermovir 24 heures après la dose finale de rifampicine.  <sup>#</sup> Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant.</p>		

### Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du letermovir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

PREVYMIS n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si le letermovir est excrété dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de letermovir dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par PREVYMIS en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats femelles. Une toxicité testiculaire irréversible et une altération de la fertilité ont été observées chez les rats mâles, mais pas chez les souris mâles ni chez les singes mâles.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

PREVYMIS peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Une fatigue et des vertiges ont été rapportés chez certains patients pendant le traitement par PREVYMIS, pouvant avoir une influence sur l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de PREVYMIS a reposé sur trois études cliniques de phase 3.

#### *GCSH*

Dans l'étude P001, 565 receveurs d'une GCSH ont été traités par PREVYMIS ou par placebo jusqu'à la Semaine 14 post-greffe et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la Semaine 24 post-greffe (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez au moins 1 % des patients du groupe PREVYMIS et à une fréquence supérieure à celle du placebo étaient : nausées (7,2 %), diarrhée (2,4 %) et vomissements (1,9 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés qui ont conduit à l'arrêt de PREVYMIS étaient : nausées (1,6 %), vomissements (0,8 %) et douleur abdominale (0,5 %).

Dans l'étude P040, 218 receveurs d'une GCSH ont été traités par PREVYMIS ou par placebo de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la semaine 48 post-GCSH (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables rapportés étaient cohérents avec le profil de sécurité d'emploi de PREVYMIS tel que caractérisé dans l'étude P001.

#### *Greffe rénale*

Dans l'étude P002, 292 receveurs de greffe rénale ont été traités par PREVYMIS jusqu'à la semaine 28 (~ 200 jours) post-greffe (voir rubrique 5.1).

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez des patients prenant PREVYMIS dans les études cliniques. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec PREVYMIS**

<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	diminution de l'appétit
<i>Affections du système nerveux</i>	
Peu fréquent	disgueusie, céphalées
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	nausées, diarrhée, vomissements
Peu fréquent	douleur abdominale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	spasmes musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	élévation de la créatinine sanguine
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	fatigue, œdème périphérique

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage avec PREVYMIS n'a été rapporté chez l'Homme. Lors d'essais cliniques de phase 1, 86 sujets sains ont reçu des doses de PREVYMIS comprises entre 720 mg/jour et 1 440 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Le profil d'effets indésirables était similaire à celui de la dose clinique de 480 mg/jour. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec PREVYMIS. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient à la recherche d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

On ignore si la dialyse permet d'éliminer PREVYMIS de la circulation systémique de manière significative.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, Code ATC : J05AX18

#### Mécanisme d'action

Le letermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants. Le letermovir affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère avec la maturation des virions.

#### Activité antivirale

La valeur médiane de la  $CE_{50}$  du letermovir contre un ensemble d'isolats du CMV obtenus en clinique dans un modèle de culture cellulaire de l'infection était de 2,1 nM (intervalle = 0,7 nM à 6,1 nM ; n = 74).

#### Résistance virale

##### *En culture cellulaire*

Les gènes UL51, UL56 et UL89 du CMV codent des sous-unités de l'ADN terminase du CMV. Des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été confirmés en culture cellulaire. Les valeurs de  $CE_{50}$  pour des mutants CMV recombinants exprimant les substitutions de pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) et pUL89 (N320H, D344E) étaient 1,6 à < 10 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; ces substitutions ne sont probablement pas cliniquement pertinentes. Les valeurs de  $CE_{50}$  pour des mutants CMV recombinants exprimant la substitution A95V de pUL51 ou les substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S et R369T de pUL56 étaient 10 à 9 300 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; certaines de ces substitutions ont été observées chez des patients ayant présenté un échec de la prophylaxie dans les essais cliniques (voir ci-dessous).

##### *Dans les essais cliniques*

Lors d'un essai de phase 2b évaluant des doses de letermovir de 60, 120 ou 240 mg/jour ou de placebo sur une période allant jusqu'à 84 jours chez 131 receveurs de GCSH, une analyse de la séquence d'ADN d'une région sélectionnée de l'UL56 (acides aminés 231 à 369) a été réalisée sur des

échantillons obtenus auprès de 12 patients traités par letermovir ayant présenté un échec de la prophylaxie et pour lesquels des échantillons étaient disponibles pour analyse. Un patient (qui a reçu 60 mg/jour) a présenté un variant génotypique (VG) résistant au letermovir (V236M).

Lors d'un essai de phase 3 (P001), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL56 et de l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 40 patients traités par letermovir, dans la population totale d'analyse (FAS, Full Analysis Set) ayant présenté un échec de la prophylaxie et pour lesquels des échantillons étaient disponibles pour analyse. Des VGs résistant au letermovir ont été détectés chez deux patients, tous les deux avec des substitutions de pUL56. Un patient a présenté la substitution V236M et l'autre patient a présenté la substitution E237G. Un patient supplémentaire, qui avait un ADN du CMV détectable à l'inclusion (et ne faisait donc pas partie de la population totale d'analyse), a présenté des substitutions C325W et R369T de pUL56, détectées après arrêt du letermovir.

Lors d'un essai de phase 3 (P040), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL51, l'UL56 et l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 32 patients (quel que soit le groupe de traitement) ayant présenté un échec de la prophylaxie ou qui l'ont arrêté prématurément en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au letermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test de 5 %.

Lors d'un essai de phase 3 (P002), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL51, l'UL56 et l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 52 patients traités par letermovir qui ont présenté une maladie à CMV ou qui ont l'arrêté prématurément en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au letermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test de 5 %.

### Résistance croisée

Une résistance croisée est peu probable avec les médicaments ayant un mécanisme d'action différent. Le letermovir est pleinement actif contre les populations virales porteuses de substitutions conférant une résistance aux inhibiteurs de la polymérase de l'ADN du CMV (ganciclovir, cidofovir et foscarnet). Un panel de souches de CMV recombinantes porteuses de substitutions conférant une résistance au letermovir était totalement sensible au cidofovir, au foscarnet et au ganciclovir à l'exception d'une souche recombinante porteuse de la substitution E237G de pUL56 qui confère une réduction de la sensibilité au ganciclovir de 2,1 fois par rapport au type sauvage.

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du letermovir sur l'intervalle QTc à des doses allant jusqu'à 960 mg administrés par voie intraveineuse a été évalué dans une étude QT dédiée, randomisée, en dose unique, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine 400 mg par voie orale), en cross-over de quatre périodes, menée chez 38 sujets sains. Le letermovir ne provoque pas d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc après l'administration d'une dose de 960 mg par voie intraveineuse, correspondant à des concentrations plasmatiques environ 2 fois supérieures à celles de la dose de 480 mg par voie intraveineuse.

### Efficacité et sécurité clinique

*Adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques*

*P001 : Prophylaxie jusqu'à la semaine 14 (~ 100 jours) post-GCSH*

Afin d'évaluer la prophylaxie par le letermovir comme stratégie préventive contre l'infection ou la maladie à CMV, l'efficacité du letermovir a été évaluée lors d'un essai de phase 3 (P001) multicentrique en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez des adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH allogénique. Les sujets ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit le

letermovir à une dose de 480 mg une fois par jour ajustée à 240 mg en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, soit le placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction du site d'investigation et du risque (élevé *versus* faible) de réactivation du CMV au moment de l'inclusion dans l'étude. Le letermovir a été initié après la GCSH (Jour 0 - 28 post-GCSH) et poursuivi jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Le letermovir a été administré soit par voie orale soit par voie intraveineuse ; la dose de letermovir était la même quelle que soit la voie d'administration. Les patients étaient suivis jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH pour le critère principal d'efficacité, avec une surveillance qui se poursuivait jusqu'à la Semaine 48 post-GCSH.

Les patients ont reçu une surveillance hebdomadaire de l'ADN du CMV jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH, avec l'initiation d'un traitement préemptif standard anti-CMV si l'ADNémie du CMV était considérée comme cliniquement significative. Les patients ont eu un suivi continu jusqu'à la Semaine 48 post-GCSH.

Parmi les 565 patients traités, 373 patients ont reçu le letermovir (dont 99 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse) et 192 ont reçu le placebo (dont 48 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse). Le délai médian avant de débiter le letermovir était de 9 jours après la greffe. Trente-sept pourcent (37 %) des patients présentaient une prise de la greffe à l'inclusion. L'âge médian était de 54 ans (intervalle de 18 à 78 ans) ; 56 (15,0 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 58 % étaient des hommes ; 82 % étaient de type caucasien ; 10 % étaient de type asiatique ; 2 % étaient noirs ou de type africain ; et 7 % étaient de type hispanique ou latino. A l'inclusion, 50 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 52 % recevaient de la ciclosporine et 42 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (38 %), le syndrome myéloblastique (15 %) et le lymphome (13 %). Douze pourcents (12 %) des patients étaient positifs à l'ADN du CMV, à l'inclusion.

À l'inclusion, 31 % des patients étaient à haut risque de réactivation tel que défini par un ou plusieurs des critères suivants : donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois loci suivants des gènes HLA : donneur HLA-A, -B ou -DR ; donneur haplo-identique ; donneur non apparenté avec au moins une incompatibilité sur l'un des quatre loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -C et -DRB1 ; utilisation de sang de cordon ombilical comme source de cellules souches ; utilisation de greffons avec cellules T déplétées *ex vivo* ; réaction greffon contre l'hôte (Graft-Versus-Host Disease, GVHD) de Grade 2 ou plus, nécessitant des corticoïdes systémiques.

#### *Critère principal d'efficacité*

Le critère principal d'efficacité dans l'étude P001 était l'infection au CMV cliniquement significative définie par l'incidence de l'ADNémie du CMV justifiant un traitement préemptif anti-CMV (PET) ou la survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible. L'approche « Non-Completer=Failure » (NC = F), selon laquelle les patients qui sortaient de l'étude avant la Semaine 24 post-GCSH ou avaient un résultat manquant à la Semaine 24 post-GCSH étaient comptabilisés comme des échecs, a été utilisée.

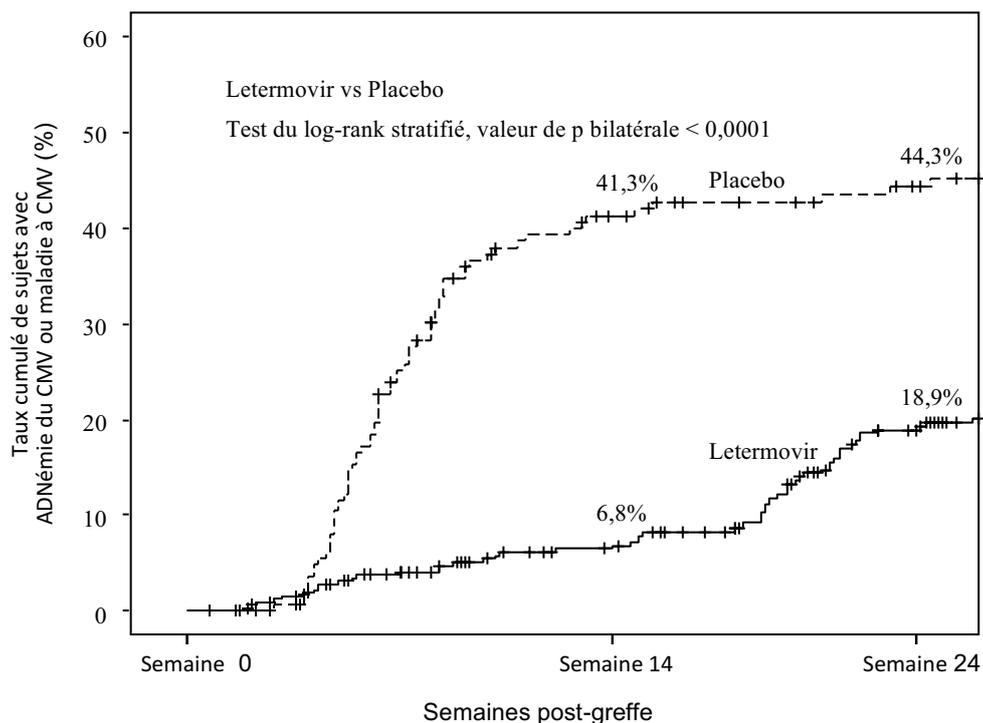
Le letermovir a démontré une efficacité supérieure au placebo dans l'analyse du critère principal, comme le montre le Tableau 3. La différence estimée du traitement de -23,5 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale < 0,0001).

**Tableau 3 : P001 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH (approche NC = F, Population FAS)**

Paramètre	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Critère principal d'efficacité (Proportion de patients en échec de prophylaxie à la Semaine 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Raisons des échecs <sup>†</sup>		
Infection au CMV cliniquement significative	57 (17,5)	71 (41,8)
ADNémie du CMV justifiant un PET anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Maladie à CMV d'un organe cible	5 (1,5)	3 (1,8)
Sortie de l'étude	56 (17,2)	27 (15,9)
Résultat manquant	9 (2,8)	5 (2,9)
Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (Letermovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Différence (IC à 95 %)	-23,5 (-32,5 ; -14,6)	
Valeur de p	< 0,0001	
<p><sup>†</sup> Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre indiqué.</p> <p><sup>§</sup> Les IC à 95 % et la valeur de p pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (risque élevé ou faible). Une valeur de p unilatérale <math>\leq 0,0249</math> a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.</p> <p>FAS=population totale d'analyse (Full analysis set) ; la FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion. Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : Approche Non-Completer = Failure (NC=F). Avec l'approche NC = F, l'échec a été défini comme l'ensemble des patients avec une infection au CMV cliniquement significative ou qui sont sortis prématurément de l'étude, ou pour lesquels il manquait un résultat jusqu'à la fenêtre de visite de la Semaine 24 post-greffe.</p> <p>N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.</p> <p>n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.</p> <p>N.B. : La proportion de patients avec un ADN viral du CMV détectable le Jour 1 et ayant développé une infection à CMV cliniquement significative dans le groupe letermovir était de 64,6 % (31/48) comparativement à 90,9 % (20/22) dans le groupe placebo jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH. La différence estimée (IC à 95 % pour la différence) était de - 26,1 % (- 45,9 % ; - 6,3 %), avec une valeur de p unilatérale nominale &lt; 0,0048.</p>		

Les facteurs liés à une ADNémie du CMV après la Semaine 14 post-GCSH parmi les patients traités par le letermovir incluaient le risque élevé de réactivation du CMV à l'inclusion, la GVHD, l'utilisation de stéroïdes, et le statut sérologique CMV négatif du donneur.

**Figure 1 : P001 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'initiation d'un PET anti-CMV ou de survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la Semaine 24 post-greffe chez les receveurs de GCSH (population FAS)**

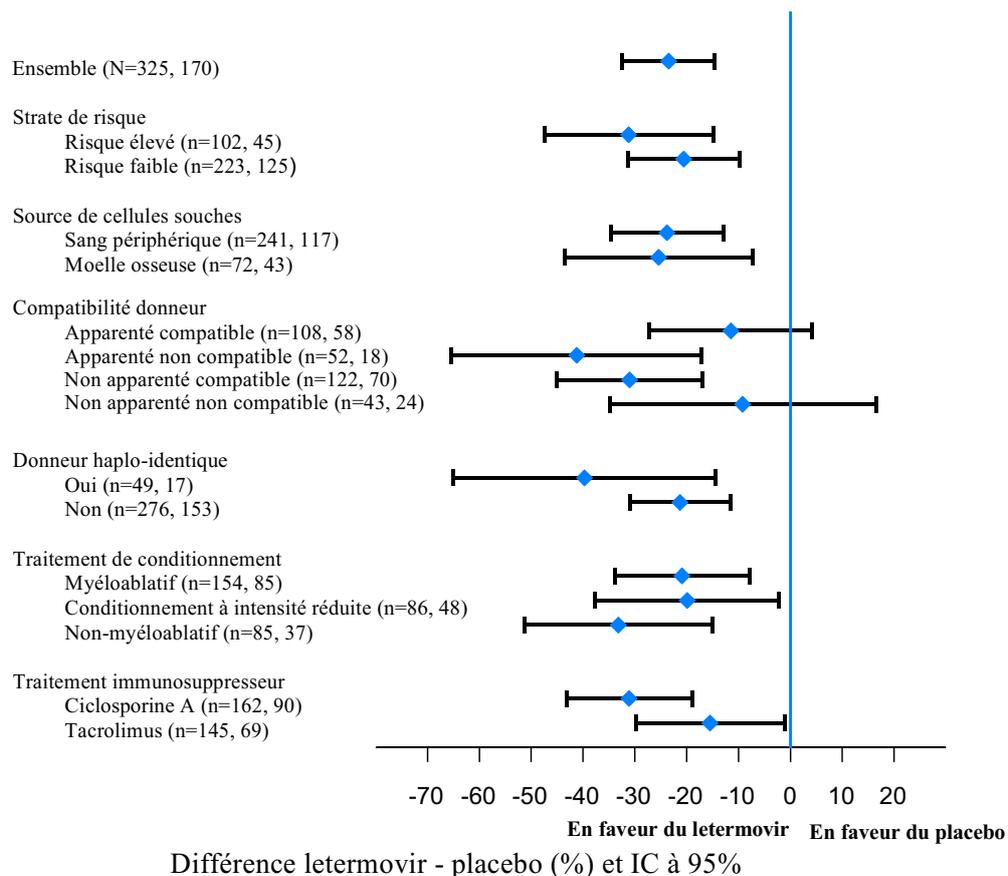


Nombre de patients à risque		
— Letermovir	325	270
- - Placebo	170	85
		70

Il n'y avait pas de différence entre les groupes PREVYMIS et placebo en termes d'incidence ou de délai de prise de greffe.

L'efficacité a été constamment favorable au letermovir sur tous les sous-groupes, y compris risque faible et élevé de réactivation du CMV, traitements de conditionnement, et traitements immunosuppresseurs concomitants (voir Figure 2).

**Figure 2 : P001 : Forest plot de la proportion de patients initiant un PET anti-CMV ou développant une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH, par sous-groupes sélectionnés (approche NC = F, population FAS)**



NC=F, Non-Completer = Failure. Avec l'approche NC=F, les patients qui sortent de l'étude avant la Semaine 24 post-greffe ou pour lesquels il manquait un résultat à la Semaine 24 post-greffe étaient considérés comme échecs.

**P040 : Prophylaxie de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH**

L'efficacité de la prolongation de la prophylaxie par letermovir de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH chez les patients à risque d'infection et de maladie à CMV tardives a été évaluée dans une étude de phase 3 (P040) multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des receveurs adultes séropositifs au CMV [R+] d'une GCSH allogénique. Les patients éligibles qui ont suivi une prophylaxie par letermovir ~ 100 jours post-GCSH ont été randomisés (2:1) pour recevoir du letermovir ou un placebo de la semaine 14 à la semaine 28 post-GCSH. Les patients ont été surveillés jusqu'à la semaine 28 post-GCSH pour le critère d'évaluation principal d'efficacité avec un suivi continu hors traitement jusqu'à la semaine 48 post-GCSH.

Parmi les 218 patients traités, 144 ont reçu du letermovir et 74 ont reçu un placebo. L'âge médian était de 55 ans (intervalle de 20 à 74 ans) ; 62 % étaient des hommes ; 79 % étaient de type caucasien ; 11 % étaient de type asiatique ; 2 % étaient noirs et 10 % étaient de type hispanique ou latino. Les raisons les plus courantes de greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (42 %), la leucémie lymphoïde aiguë (15 %) et le syndrome myélodysplasique (11 %).

Au début de l'étude, tous les patients présentaient des facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives, 64 % d'entre eux présentait deux facteurs de risque ou plus. Les facteurs de risque comprenaient : un donneur HLA apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B ou -DR ; donneur haplo-identique ; donneur non apparenté présentant au moins une incompatibilité sur l'un des quatre loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -C et DRB1 ; utilisation du sang du cordon ombilical comme source de cellules souches ;

utilisation de greffons avec cellules T déplétées *ex vivo* ; traitement par globuline anti-thymocytes ; traitement par alemtuzumab ; utilisation de prednisone (ou équivalent) par voie systémique à une dose  $\geq 1$  mg/kg de poids corporel par jour.

#### Critère principal d'efficacité

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de P040 était l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 28 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'approche d'échec observé a été utilisée, selon laquelle les patients ayant développé une infection à CMV cliniquement significative ou ayant arrêté prématurément l'étude en raison d'une virémie ont été comptés comme des échecs.

Le letermovir a démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 4. La différence estimée du traitement de -16,1 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale = 0,0005). L'efficacité a systématiquement été en faveur du letermovir dans les sous-groupes de patients selon leurs caractéristiques (âge, sexe, origine ethnique) et selon les facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives.

**Tableau 4 : P040 Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH présentant un risque d'infection et de maladie à CMV tardives (approche d'échec observé, population FAS)**

Paramètre	Letermovir (~200 jours de letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 jours de letermovir) (N=74) n (%)
<b>Echecs*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Infection au CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiation d'un PET sur la base d'une virémie CMV documentée	1 (0,7)	11 (14,9)
Maladie à CMV d'un organe cible	1 (0,7)	2 (2,7)
Sortie de l'étude avec une virémie à CMV avant la semaine 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (letermovir (~200 jours de letermovir)-Placebo (~100 jours de letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Différence (IC à 95 %)	-16,1 (-25,8 ; -6,5)	
Valeur de p	0,0005	

\* Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre indiqué.

<sup>†</sup> Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme une maladie d'un organe cible à CMV (prouvée ou probable) ou l'initiation d'un PET sur la base d'une virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient.

<sup>‡</sup> Les IC à 95 % et la valeur de p pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (donneur haplo-identique oui ou non). Une valeur de p unilatérale  $\leq 0,0249$  a été

utilisée pour déterminer la significativité statistique.

Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : approche d'échec observé. Avec l'approche d'échec observé, l'échec a été défini comme l'ensemble des patients ayant développé une infection à CMV cliniquement significative ou qui sont sortis prématurément de l'étude avec une virémie à CMV de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.

*P002 : Adultes séronégatifs pour le CMV receveurs d'une greffe rénale provenant d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-]*

Pour évaluer la prophylaxie par letermovir comme stratégie préventive contre la maladie à CMV chez les receveurs de greffe rénale, l'efficacité du letermovir a été évaluée dans un essai de phase 3 (P002) de non-infériorité multicentrique, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif chez des adultes receveurs de greffe rénale à haut risque [D+/R-]. Les sujets ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit du letermovir, soit du valganciclovir. Le letermovir a été administré avec de l'aciclovir. Le valganciclovir a été administré concomitamment avec un placebo de l'aciclovir. La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation ou non d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction. Le letermovir ou le valganciclovir ont été initiés entre le jour 0 et le jour 7 post-greffe rénale et ont été poursuivis jusqu'à la semaine 28 (~ 200 jours) post-greffe. Les sujets ont été surveillés jusqu'à la semaine 52 post-greffe.

Parmi les 589 patients traités, 292 patients ont été traité par du letermovir et 297 du valganciclovir. L'âge médian était de 51 ans (intervalle de 18 à 82 ans) ; 72 % étaient des hommes ; 84 % étaient de type caucasien ; 2 % étaient de type asiatique ; 9 % étaient noirs ; 17 % étaient de type hispanique ou latino ; et 60 % ont reçu un rein d'un donneur décédé. Les raisons principales les plus courantes de la greffe étaient la maladie rénale kystique congénitale (17 %), l'hypertension (16 %) et le diabète/néphropathie diabétique (14 %).

*Critère principal d'efficacité*

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de P002 était l'incidence de la maladie à CMV (maladie à CMV d'un organe cible ou syndrome à CMV, confirmé par un comité d'arbitrage indépendant) jusqu'à la semaine 52 post-greffe. L'approche d'échec observé a été utilisée, selon laquelle les patients ayant arrêté prématurément l'étude quelle que soit la raison ou en cas de données manquantes à la date de suivi n'étaient pas considérés comme des échecs.

Le letermovir a démontré une non-infériorité par rapport au valganciclovir dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 5.

**Tableau 5 : P002 Résultats d'efficacité chez les receveurs de greffe rénale (approche d'échec observé, population FAS)**

Paramètre	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Maladie à CMV* jusqu'à la semaine 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (Letermovir-Valganciclovir) <sup>†</sup> Différence (IC à 95 %)	-1,4 (-6,5 ; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* Cas de maladie à CMV confirmés par un comité d'arbitrage indépendant.

<sup>†</sup> Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate

(utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction).

‡ Sur la base d'une marge de non-infériorité de 10 %, le letermovir est non inférieur au valganciclovir.

Approche suivie pour le traitement des valeurs manquantes : approche d'échec observé. Avec l'approche d'échec observé, les patients qui sont sortis prématurément de l'étude quelle que soit la raison ne sont pas considérés comme des échecs.

Remarque : Les patients randomisés dans le groupe letermovir ont reçu de l'aciclovir pour la prophylaxie contre le virus de l'herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV). Les patients randomisés dans le groupe valganciclovir ont reçu un placebo pour l'aciclovir.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.

L'efficacité était comparable dans tous les sous-groupes, y compris selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la région et l'utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec PREVYMIS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prophylaxie de l'infection par cytomégalovirus (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez des sujets sains, la pharmacocinétique du letermovir a été caractérisée après administration par voie orale et voie intraveineuse. L'exposition au letermovir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose, aussi bien avec l'administration par voie orale que par voie intraveineuse. Il est probable que le mécanisme soit la saturation/l'auto-inhibition des O1TP1B1/3. La pharmacocinétique du letermovir a également été caractérisée après une administration par voie orale et intraveineuse chez des receveurs de GCSH (Tableau 6) et après une administration par voie orale chez des receveurs de greffe rénale (Tableau 7).

### *Sujets sains*

Les valeurs moyennes géométriques à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{max}$  étaient respectivement de 71 500 ng•h/mL et de 13 000 ng/mL, avec 480 mg de letermovir une fois par jour par voie orale.

Le letermovir a atteint l'état d'équilibre en 9 à 10 jours, avec un ratio d'accumulation de 1,2 pour l'ASC et 1,0 pour la  $C_{max}$ .

### *Receveurs de GCSH*

L'ASC du letermovir a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données l'étude P001 de phase 3 (voir Tableau 6). Les différences d'exposition entre les schémas posologiques ne sont pas cliniquement pertinentes ; l'efficacité était maintenue sur l'ensemble de l'intervalle d'exposition observé dans P001.

**Tableau 6 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les receveurs de GCSH**

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	34 400 (16 900 ; 73 700)
480 mg par voie intraveineuse, pas de ciclosporine	100 000 (65 300 ; 148 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	60 800 (28 700 ; 122 000)
240 mg par voie intraveineuse, avec ciclosporine	70 300 (46 200 ; 106 000)

\* Estimations post-hoc populationnelles réalisées à partir de l'analyse PK sur les données de l'étude de phase 3

*Receveurs d'une greffe rénale*

L'ASC du letermovir a été estimée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de l'étude P002 de phase 3 (voir Tableau 7). L'efficacité était cohérente sur l'ensemble de l'intervalle des expositions observées dans P002.

**Tableau 7: Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les receveurs de greffe rénale**

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	62 200 (28 900 ; 145 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	57 700 (26 900 ; 135 000)

\* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population de phase 3 avec une variabilité interindividuelle.  
Remarque : la pharmacocinétique du letermovir n'a pas été étudiée après une administration IV chez des receveurs de greffe rénale ; cependant, l'ASC prévisionnelle après l'administration IV est similaire à l'ASC prévue par le modèle après l'administration IV chez les receveurs de GCSH (Tableau 6).

Absorption

Le letermovir a été rapidement absorbé avec un délai médian jusqu'au pic de concentration plasmatique ( $T_{max}$ ) de 1,5 à 3,0 heures, puis a diminué en deux phases. Chez les receveurs de GCSH, la biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 35 % avec 480 mg de letermovir une fois par jour par voie orale, administré sans ciclosporine. La variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité a été estimée à environ 37 %. Chez les receveurs de greffe rénale, la biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 60 % avec 480 mg de letermovir par voie orale une fois par jour administré sans ciclosporine.

*Effet de la ciclosporine*

Chez les receveurs de GCSH, la co-administration de ciclosporine a augmenté les concentrations plasmatiques de letermovir du fait de l'inhibition du OATP1B. La biodisponibilité du letermovir a été estimée à environ 85 % avec 240 mg de letermovir une fois par jour par voie orale, co-administré avec de la ciclosporine chez des patients.

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir recommandée est 240 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

*Effet des aliments*

Chez des sujets sains, l'administration orale d'une dose unique de 480 mg de letermovir avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a eu aucun effet sur l'exposition totale (ASC) et a

donné lieu à une augmentation d'environ 30 % des pics de concentration ( $C_{\max}$ ) de letermovir. Le letermovir peut être administré par voie orale avec ou sans aliments comme cela a été fait lors des essais cliniques (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est estimé à 45,5 L après administration intraveineuse chez des receveurs de GCSH.

Le letermovir est massivement lié (98,2 %) aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de l'intervalle des concentrations (3 à 100 mg/L) évalué *in vitro*. Une certaine saturation a été observée à des concentrations plus faibles. La répartition du letermovir entre le sang et le plasma est de 0,56 et est indépendante de l'intervalle de concentrations (0,1 à 10 mg/L) évalué *in vitro*.

Dans les études précliniques de distribution, le letermovir est distribué vers les organes et tissus, les concentrations les plus élevées étant observées dans l'appareil digestif, le canal biliaire et le foie, et des concentrations faibles dans le cerveau.

### Biotransformation

Le composé parent inchangé constitue la majorité (96,6 %) des composants du letermovir présents dans le plasma. Aucun métabolite majeur n'est détecté dans le plasma. Le letermovir est partiellement éliminé par glucuronidation médiée par UGT1A1/1A3.

### Élimination

La demi-vie terminale apparente moyenne du letermovir est d'environ 12 heures après administration de 480 mg de letermovir par voie intraveineuse chez des sujets sains. Les voies d'élimination principales du letermovir sont l'excrétion biliaire ainsi que la glucuronidation directe. Le processus implique les transporteurs de captation hépatique des OATP1B1/3 puis la glucuronidation catalysée par les UGT1A1/3.

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, la clairance apparente du letermovir à l'état d'équilibre est estimée à 4,84 L/h après administration intraveineuse de 480 mg chez des receveurs de GCSH. La variabilité inter-individuelle de la clairance est estimée à 24,6 %.

### Excrétion

Après administration orale de letermovir radiomarqué, 93,3 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces. La majorité du letermovir a été éliminée par voie biliaire sous forme du composé parent inchangé avec une proportion minimale (6 % de la dose) sous forme de métabolite acyl-glucuronide dans les fèces. L'acyl-glucuronide est instable dans les fèces. L'excrétion urinaire du letermovir était négligeable (< 2 % de la dose).

### Pharmacocinétiques dans les populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 81 % et 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B [CP-B], score de 7-9) et sévère (Child-Pugh Classe C [CP-C], score de 10-15) que chez les sujets sains. Les modifications de l'exposition au letermovir chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne sont pas cliniquement pertinentes.

Des élévations marquées de l'exposition au letermovir libre sont anticipées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

#### *Étude clinique dans une population présentant une insuffisance rénale*

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 115 et était de 81 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 31,0 à 56,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et sévère (DFGe de 11,9 à 28,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que chez les sujets sains. Les modifications de l'exposition au letermovir en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

#### *Post-greffe rénale (P002)*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC du letermovir était plus élevée d'environ 12 %, 27 % et 35 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale (ClCr supérieure ou égale à 60 et inférieure à 90 mL/min), modérée (ClCr supérieure ou égale à 30 ml/min et inférieure à 60 mL/min) et sévère (ClCr supérieure ou égale à 15 et inférieure à 30 mL/min), respectivement, comparée aux sujets présentant une ClCr supérieure ou égale à 90 mL/min. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

#### *Poids*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population chez des sujets sains, l'ASC estimée du letermovir est plus faible de 18,7 % chez les patients pesant 80-100 kg que chez les patients pesant 67 kg. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des receveurs de greffe rénale (P002), l'ASC du letermovir est estimée être inférieure de 26 % chez les patients pesant plus de 80 kg par rapport aux patients pesant 80 kg ou moins. Ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

#### *Origine ethnique*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population chez des sujets sains, l'ASC estimée du letermovir est plus élevée de 33,2 % chez les sujets de type asiatique que chez les sujets de type caucasien. Cette modification n'est pas cliniquement pertinente.

#### *Sexe*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la pharmacocinétique du letermovir entre les patients de sexe masculin et féminin.

#### *Sujets âgés*

Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, il n'y a pas d'effet lié à l'âge sur la pharmacocinétique du letermovir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité générale

Une toxicité testiculaire irréversible a été observée uniquement chez les rats à des niveaux d'exposition systémique (ASC) au moins 3 fois supérieurs aux expositions observées chez l'Homme à la dose recommandée chez l'Homme (DRH). Cette toxicité a été caractérisée par une dégénérescence des tubes séminifères, une oligospermie et la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, avec une baisse du poids des testicules et des épидидymes. Il n'y a pas de toxicité testiculaire chez le rat à des expositions (ASC) similaires aux expositions obtenues chez l'Homme à la DHR. Aucune toxicité testiculaire n'a été observée chez la souris et le singe aux doses maximales testées, avec des expositions respectivement jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures aux expositions observées chez l'Homme à la DRH. La pertinence chez l'Homme est inconnue.

On sait que l'hydroxypropylbetadex peut provoquer une vacuolation du rein chez le rat après administration par voie intraveineuse de doses supérieures à 50 mg/kg/jour. Une vacuolation avait été observée dans les reins des rats ayant reçu par voie intraveineuse du letermovir formulé avec 1500 mg/kg/jour d'hydroxypropylbetadex, excipient de la cyclodextrine.

## Cancérogénèse

Une étude de cancérogénèse par voie orale de 6 mois chez des souris transgéniques RasH2 (Tg.RasH2) n'a montré aucune preuve de tumorigénèse pertinente pour l'homme jusqu'aux doses les plus élevées testées, 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour respectivement chez les mâles et les femelles.

## Mutagenèse

Le letermovir n'a pas été génotoxique dans une batterie d'essais *in vitro* ou *in vivo*, incluant les essais de mutagenèse microbienne, d'aberrations chromosomiques sur cellules d'ovaire de hamster chinois et dans une étude *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

## Reproduction

### *Fertilité*

Dans les études sur la fertilité et le développement précoces de l'embryon chez le rat, aucun effet du letermovir n'a été observé sur la fertilité des femelles. Chez les rats mâles, une baisse de la concentration des spermatozoïdes, une baisse de la motilité des spermatozoïdes et une baisse de la fertilité ont été observées à des niveaux d'exposition systémique au moins 3 fois supérieurs à l'ASC chez l'Homme à la DRH (voir « Toxicité générale »).

Chez des singes ayant reçu du letermovir, il n'y a eu aucune preuve de toxicité testiculaire par évaluation histopathologique, mesure de la taille des testicules, analyse des hormones sanguines (hormone folliculo-stimulante, inhibine B et testostérone) et par évaluation des spermatozoïdes (nombre, motilité et morphologie des spermatozoïdes) à des niveaux d'exposition systémique environ 2 fois supérieurs à l'ASC chez l'Homme à la DRH.

## Développement

Une toxicité maternelle chez les rats (y compris une diminution de la prise de poids) a été observée à 250 mg/kg/jour (environ 11 fois l'ASC à la DRH) ; chez la progéniture, une baisse du poids du fœtus avec un retard d'ossification, des fœtus légèrement œdémateux et une incidence accrue de cordons ombilicaux courts et de variations et malformations des vertèbres, des côtes et du pelvis ont été observés. Aucun effet sur la mère ou sur le développement n'a été observé à la dose de 50 mg/kg/jour (environ 2,5 fois l'ASC à la DRH.).

Une toxicité maternelle chez des lapins (y compris mortalité et avortements) a été observée à 225 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC à la DRH) ; chez la progéniture, une incidence accrue de malformations et de variations des vertèbres et des côtes a été observée.

Dans l'étude de développement pré- et post-natal, le letermovir a été administré par voie orale à des rats femelles gestantes. Aucune toxicité sur le développement n'a été observée jusqu'à l'exposition la plus élevée testée (2 fois supérieure à l'ASC à la DRH).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrine)

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (E524)

Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

### Médicaments incompatibles

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est physiquement incompatible avec le chlorhydrate d'amiodarone, l'amphotéricine B (liposomale), l'aztréonam, le chlorhydrate de céfépime, la ciprofloxacine, la ciclosporine, le chlorhydrate de diltiazem, le filgrastim, le sulfate de gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, le lorazépam, le chlorhydrate de midazolam, le chlorhydrate de mycophénolate mofétil, l'ondansétron, le palonosétron.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion incompatibles

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est incompatible avec les plastifiants phtalate de diéthylhexyle (DEHP) et les tubulures d'administration intraveineuse contenant du polyuréthane.

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres poches intraveineuses et matériaux de sets de perfusion, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

## **6.3 Durée de conservation**

Flacon non ouvert : 3 ans

Après ouverture : utiliser immédiatement

### Conservation de la solution diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 25°C et pendant 48 heures entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation et en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre clair de type I (30 mL) muni d'un bouchon de 20 mm en chlorobutyle recouvert de fluor et d'un capuchon flip-off en aluminium contenant 12 mL (bouchon vert) ou 24 mL (bouchon bleu foncé) de solution.

Présentation : 1 flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les flacons de PREVYMIS sont exclusivement à usage unique.

## Préparation

Les instructions de préparation et d'administration sont identiques quelle que soit la dose.

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation par voie intraveineuse.

Examiner le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration et de particules avant dilution. PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est une solution limpide, incolore et peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit. Ne pas utiliser le flacon si la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches.

Ne pas utiliser PREVYMIS solution à diluer pour perfusion avec des poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion contenant du polyuréthane ou du plastifiant phtalate de diéthylhexyle (DEHP). Les matériaux sans phtalate sont aussi sans DEHP.

Ne pas secouer le flacon de PREVYMIS.

Ajouter un flacon à dose unique (soit 12 mL (dose de 240 mg) soit 24 mL (dose de 480 mg)) de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion dans une poche intraveineuse de 250 mL préremplie contenant soit du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection soit du glucose à 5 % et mélanger la solution diluée par inversion délicate. Ne pas secouer.

Une fois diluée, la solution de PREVYMIS est limpide, d'incolore à jaune. Les variations au sein de cette gamme de couleur n'affectent pas la qualité du produit. La solution diluée doit être examinée visuellement avant administration à la recherche de particules et d'une décoloration. Jeter le contenu si la solution diluée est trouble, présente une décoloration ou contient des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches. Si un flacon est ajouté dans une poche intraveineuse de 250 mL de diluant, la concentration finale de letermovir serait de 0,9 mg/mL (pour une dose de 240 mg) et 1,8 mg/mL (pour une dose de 480 mg).

## Administration

Voir rubrique 4.2.

La solution diluée de PREVYMIS doit être administrée à travers un filtre en ligne stérile en polyéthersulfone (PES) de 0,2 microns ou 0,22 microns.

### Solutions intraveineuses et autres médicaments compatibles

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est compatible avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5 %.

PREVYMIS ne doit pas être administré simultanément par la même ligne intraveineuse (ou cathéter) avec d'autres médicaments et associations de solvants, à l'exception de ceux listés ci-dessous.

### **Liste des médicaments compatibles lorsque PREVYMIS et ces médicaments\* sont préparés dans du chlorure de sodium à 0,9 %**

- |   |                        |
|---|------------------------|
| • Ampicilline sodique                   | • Fluconazole          |
| • Ampicilline sodique/Sulbactam sodique | • Insuline humaine     |
| • Globuline anti-thymocyte              | • Sulfate de magnésium |
| • Caspofungine                          | • Méthotrexate         |
| • Daptomycine                           | • Micafungine          |
| • Citrate de fentanyl                   |                        |

\* Se référer au RCP pour confirmer la compatibilité de la co-administration simultanée.

### Liste des médicaments compatibles lorsque PREVYMIS et ces médicaments\* sont préparés dans du glucose à 5 %

- Amphotéricine B (complexe lipidique)<sup>†</sup>
- Anidulafungine
- Céfazoline sodique
- Ceftaroline
- Ceftriaxone sodique
- Doripénème
- Famotidine
- Acide folique
- Ganciclovir sodique
- Succinate d'hydrocortisone sodique
- Sulfate de morphine
- Bitartrate de norépinéphrine
- Pantoprazole sodique
- Chlorure de potassium
- Phosphate de potassium
- Tacrolimus
- Télavancine
- Tigécycline

\* Se référer au RCP pour confirmer la compatibilité de la co-administration simultanée.

<sup>†</sup> L'amphotéricine B (complexe lipidique) est compatible avec PREVYMIS. Cependant, l'amphotéricine B (liposomale) est incompatible (voir rubrique 6.2).

### Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion compatibles

PREVYMIS est compatible avec les poches intraveineuses et les matériaux des sets de perfusion suivants. Toute poche intraveineuse ou tout matériau des sets de perfusion non listés ci-dessous ne doivent pas être utilisés.

#### *Matériaux des poches intraveineuses*

Chlorure de polyvinyle (PVC), éthylène-acétate de vinyle (EVA) et polyoléfine (polypropylène et polyéthylène)

#### *Matériaux des sets de perfusion*

PVC, polyéthylène (PE), polybutadiène (PBD), caoutchouc de silicone (SR), copolymère styrène-butadiène (SBC), copolymère styrène-butadiène-styrène (SBS), polystyrène (PS)

#### *Plastifiants*

Tris (2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM), phtalate de butyle benzyle (BBP)

#### *Cathéters*

Polyuréthane radio-opaque

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1245/003  
EU/1/17/1245/004

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 8 janvier 2018  
Date de dernier renouvellement : 24 Août 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

La notice imprimée du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
-------------	------

Afin d'optimiser le niveau d'assurance de la stérilité (NAS) du procédé de fabrication, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra mettre en œuvre les mesures énoncées dans le Post Approval Change Management Protocol (PACMP) convenu avec le CHMP concernant le développement, la validation et l'introduction de la stérilisation terminale.	31 mars 2025 (PACMP étape 3)
---	------------------------------------

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Emballage extérieur pour comprimés pelliculés à 240 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé  
letermovir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de letermovir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
28x1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Les comprimés doivent être avalés entier, avec un peu d'eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1245/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

PREVYMIS 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaque pour comprimés pelliculés à 240 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 240 mg comprimé  
letermovir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MSD

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Emballage extérieur pour comprimés pelliculés à 480 mg

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé  
letermovir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 480 mg de letermovir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
28x1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Les comprimés doivent être avalés entier, avec un peu d'eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1245/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

PREVYMIS 480 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**Plaquette pour comprimés pelliculés à 480 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 480 mg comprimé  
letermovir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MSD

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**Emballage extérieur pour solution à diluer pour perfusion à 240 mg**

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion  
letermovir

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 12 mL contient 240 mg de letermovir.  
Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium et de la cyclodextrine.  
Voir la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après dilution, **doit être perfusé à travers un filtre en ligne.**  
Flacon à usage unique

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1245/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

**17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Étiquette du flacon pour solution à diluer pour perfusion à 240 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

PREVYMIS 240 mg solution à diluer stérile  
letermovir  
I.V., doit être perfusé à travers un filtre en ligne.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

MSD

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour solution à diluer pour perfusion à 480 mg

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion  
letermovir

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 24 mL contient 480 mg de letermovir.  
Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium et de la cyclodextrine.  
Voir la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après dilution, **doit être perfusé à travers un filtre en ligne.**  
Flacon à usage unique

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1245/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Étiquette flacon pour solution à diluer pour perfusion à 480 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 480 mg solution à diluer stérile  
letermovir  
I.V., doit être perfusé à travers un filtre en ligne.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

MSD

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé letermovir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que PREVYMIS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PREVYMIS
3. Comment prendre PREVYMIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver PREVYMIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que PREVYMIS et dans quels cas est-il utilisé**

PREVYMIS est un médicament antiviral soumis à prescription qui contient du letermovir comme substance active.

PREVYMIS est un médicament destiné aux adultes qui ont récemment reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse) ou une greffe rénale. Ce médicament vous aide à ne pas tomber malade à cause du CMV (« cytomégalovirus »).

Le CMV est un virus. Pour la plupart des gens, le CMV ne fait pas de mal. Cependant, si votre système immunitaire est affaibli après avoir reçu une greffe de cellules souches ou une greffe rénale, vous pouvez être à haut risque de tomber malade à cause du CMV.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PREVYMIS**

##### **Ne prenez jamais PREVYMIS :**

- si vous êtes allergique au letermovir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez l'un de ces médicaments :
  - pimozide - utilisé dans le syndrome de Gilles de la Tourette
  - alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine) - utilisés contre les migraines.

- si vous prenez le produit suivant à base de plantes:

- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Ne prenez pas PREVYMIS si l'une des situations ci-dessus vous concerne. En cas de doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre PREVYMIS.

**Si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine, ne prenez pas les médicaments suivants :**

- dabigatran – utilisé pour les caillots sanguins
- atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pitavastatine – pour le cholestérol élevé

**Avertissements et précautions**

Si vous prenez également un médicament pour le cholestérol élevé (voir la liste des médicaments dans la rubrique « Autres médicaments et PREVYMIS » ci-dessous), vous devez informer immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs ou courbatures musculaires inexpliquées, en particulier si vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez de la fièvre. Votre médicament ou sa dose peuvent avoir besoin d'être modifiés. Consultez la notice de l'autre médicament pour plus d'informations.

Des tests sanguins supplémentaires peuvent être nécessaires pour surveiller les médicaments suivants :

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazole

**Enfants et adolescents**

PREVYMIS ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

**Autres médicaments et PREVYMIS**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, PREVYMIS peut altérer l'action d'autres médicaments et, d'autres médicaments peuvent altérer l'effet de PREVYMIS. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera si vous pouvez prendre sans risque PREVYMIS avec d'autres médicaments.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec PREVYMIS (voir la liste sous « Ne prenez jamais PREVYMIS si »).

Il y a d'autres médicaments que vous **ne devez pas prendre** si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine (voir la liste sous « Si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine, ne prenez pas les médicaments suivants »).

Prévenez également votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants. En effet, votre médecin pourrait avoir besoin de changer vos médicaments ou modifier la dose de vos médicaments :

- alfentanil - pour les douleurs sévères
- fentanyl - pour les douleurs sévères
- quinidine - pour les anomalies du rythme cardiaque
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - utilisés pour éviter le rejet de greffe
- voriconazole - pour les infections fongiques
- statines, comme l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la pitavastatine - pour le cholestérol élevé
- glyburide, répaglinide - pour le taux de sucre élevé dans le sang
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne - pour les crises d'épilepsie ou convulsions
- dabigatran, warfarine - utilisés pour fluidifier le sang ou contre les caillots sanguins
- midazolam – utilisé comme sédatif
- amiodarone – utilisé pour corriger les battements de cœur irréguliers
- contraceptifs stéroïdiens oraux – pour la contraception
- oméprazole, pantoprazole – pour les ulcères de l'estomac et autres problèmes gastriques
- nafcilline - pour les infections bactériennes
- rifabutine, rifampicine - pour les infections mycobactériennes
- thioridazine - pour les troubles psychiatriques
- bosentan - pour la pression artérielle élevée dans les vaisseaux des poumons

- éfavirenz, étravirine, névirapine, lopinavir, ritonavir - pour le VIH
- modafinil - pour rester éveillé.

Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments susceptibles d'interagir avec PREVYMIS.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. PREVYMIS n'est pas recommandé chez la femme enceinte. En effet, il n'a pas été étudié pendant la grossesse et on ne sait pas si PREVYMIS aura des effets nocifs sur votre enfant pendant votre grossesse.

### **Allaitement**

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'allaitement n'est pas recommandé pendant votre traitement par PREVYMIS. En effet, on ne sait pas si PREVYMIS passe dans le lait maternel et s'il sera absorbé par votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

PREVYMIS peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4 ci-dessous « Quels sont les effets indésirables possibles ? »). Certains patients ont rapporté une fatigue (sensation d'épuisement) ou des vertiges (sensation d'étourdissements) pendant le traitement par PREVYMIS. Si vous ressentez l'un de ces effets, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à la disparition de cet effet.

### **PREVYMIS contient du lactose**

PREVYMIS contient du lactose monohydraté. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **PREVYMIS contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre PREVYMIS**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle est la dose à prendre**

La dose recommandée de PREVYMIS est un comprimé à 480 mg une fois par jour. Si vous prenez également de la ciclosporine, votre médecin réduira la dose de PREVYMIS à un comprimé à 240 mg par jour.

- Prenez PREVYMIS à la même heure chaque jour.
- Prenez-le avec ou sans nourriture.

### **Comment prendre PREVYMIS**

- Avalez le comprimé entier avec un peu d'eau. Ne pas casser, écraser ou croquer le comprimé.

### **Si vous avez pris plus de PREVYMIS que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de PREVYMIS que vous n'auriez dû, appelez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre PREVYMIS**

Il est très important de ne pas oublier ou de ne pas sauter de doses de PREVYMIS.

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose double de PREVYMIS simultanément pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

- Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

### **N'arrêtez pas de prendre PREVYMIS**

N'arrêtez pas de prendre PREVYMIS sans en parler à votre médecin au préalable. Évitez de manquer de PREVYMIS. Cela donnera au médicament une meilleure chance de vous éviter de tomber malade à cause du CMV après votre greffe de cellules souches ou une greffe rénale.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Fréquents** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- vomissements

**Peu fréquents** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- réaction allergique (hypersensibilité) – les signes peuvent comprendre une respiration sifflante, des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées ou de l'urticaire, des démangeaisons, un gonflement
- perte d'appétit
- modification du goût
- maux de tête
- sensation d'étourdissement (vertiges)
- maux d'estomac
- anomalies dans les analyses biologiques de la fonction hépatique (c'est-à-dire des niveaux augmentés d'enzymes hépatiques)
- spasmes musculaires
- taux de créatinine élevé dans le sang – révélés dans les analyses sanguines
- sensation d'épuisement (fatigue)
- gonflement des mains ou des pieds

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver PREVYMIS**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient PREVYMIS

La substance active est : letermovir. Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg ou 480 mg de letermovir.

Les autres composants sont :

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), povidone (E1201), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b).

#### Pelliculage

Lactose monohydraté, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (uniquement pour les comprimés à 480 mg) (E172), cire de carnauba (E903). Voir rubrique 2 « PREVYMIS contient du lactose » et « PREVYMIS contient du sodium ».

### Comment se présente PREVYMIS et contenu de l'emballage extérieur

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé (« comprimé ») est un comprimé ovale de couleur jaune gravé « 591 » sur une face et avec le logo de l'entreprise sur l'autre face. Le comprimé mesure 16,5 mm de longueur et 8,5 mm de largeur.

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé (« comprimé ») est un comprimé ovale de couleur rose, biconvexe, gravé « 595 » sur une face et avec le logo de l'entreprise sur l'autre face. Le comprimé mesure 21,2 mm de longueur et 10,3 mm de largeur.

Les 28x1 comprimés sont conditionnés dans une boîte contenant des plaquettes perforées pour doses unitaires en Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium (total de 28 comprimés).

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

#### **Fabricant**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **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 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

### **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 Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information du patient

### **PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion** **PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion** letermovir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que PREVYMIS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir PREVYMIS
3. Comment recevoir PREVYMIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver PREVYMIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que PREVYMIS et dans quels cas est-il utilisé**

PREVYMIS est un médicament antiviral soumis à prescription qui contient du letermovir comme substance active.

PREVYMIS est un médicament destiné aux adultes qui ont récemment reçu une greffe de cellules souches (greffe de moelle osseuse) ou une greffe rénale. Ce médicament vous aide à ne pas tomber malade à cause du CMV (« cytomégalovirus »).

Le CMV est un virus. Pour la plupart des gens, le CMV ne fait pas de mal. Cependant, si votre système immunitaire est affaibli après avoir reçu une greffe de cellules souches ou une greffe rénale, vous pouvez être à haut risque de tomber malade à cause du CMV.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir PREVYMIS**

##### **Vous ne devez jamais recevoir PREVYMIS :**

- si vous êtes allergique au letermovir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez l'un de ces médicaments :
  - pimozide - utilisé dans le syndrome de Gilles de la Tourette
  - alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine) - utilisés contre les migraines.

- si vous prenez le produit suivant à base de plantes:

- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Vous ne devez pas recevoir PREVYMIS si l'une des situations ci-dessus vous concerne. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir PREVYMIS.

**Si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine, ne prenez pas les médicaments suivants :**

- dabigatran – utilisé pour les caillots sanguins
- atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pitavastatine – pour le cholestérol élevé

**Avertissements et précautions**

Si vous prenez également un médicament pour le cholestérol élevé (voir la liste des médicaments dans la rubrique « Autres médicaments et PREVYMIS » ci-dessous), vous devez informer immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs ou courbatures musculaires inexplicables, en particulier si vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez de la fièvre. Votre médicament ou sa dose peuvent avoir besoin d'être modifiés. Consultez la notice de l'autre médicament pour plus d'informations.

Des tests sanguins supplémentaires peuvent être nécessaires pour surveiller les médicaments suivants :

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazole

**Enfants et adolescents**

PREVYMIS ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

**Autres médicaments et PREVYMIS**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, PREVYMIS peut altérer l'action d'autres médicaments et, d'autres médicaments peuvent altérer l'effet de PREVYMIS. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera si vous pouvez prendre sans risque PREVYMIS avec d'autres médicaments.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec PREVYMIS (voir la liste sous « Ne prenez jamais PREVYMIS si »).

Il y a d'autres médicaments que vous **ne devez pas prendre** si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine (voir la liste sous « Si vous prenez PREVYMIS avec de la ciclosporine, ne prenez pas les médicaments suivants »).

Prévenez également votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants. En effet, votre médecin pourrait avoir besoin de changer vos médicaments ou modifier la dose de vos médicaments :

- alfentanil - pour les douleurs sévères
- fentanyl - pour les douleurs sévères
- quinidine - pour les anomalies du rythme cardiaque
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - utilisés pour éviter le rejet de greffe
- voriconazole - pour les infections fongiques
- statines, comme l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la pitavastatine - pour le cholestérol élevé
- glyburide, répaglinide - pour le taux de sucre élevé dans le sang
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne - pour les crises d'épilepsie ou convulsions
- dabigatran, warfarine - utilisés pour fluidifier le sang ou contre les caillots sanguins
- midazolam – utilisé comme sédatif
- amiodarone – utilisé pour corriger les battements de cœur irréguliers
- contraceptifs stéroïdiens oraux – pour la contraception
- oméprazole, pantoprazole – pour les ulcères de l'estomac et autres problèmes gastriques
- nafcilline - pour les infections bactériennes
- rifabutine, rifampicine - pour les infections mycobactériennes
- thioridazine - pour les troubles psychiatriques

- bosentan - pour la pression artérielle élevée dans les vaisseaux des poumons
- éfavirenz, étravirine, névirapine, lopinavir, ritonavir - pour le VIH
- modafinil - pour rester éveillé.

Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments susceptibles d'interagir avec PREVYMIS.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. PREVYMIS n'est pas recommandé chez la femme enceinte. En effet, il n'a pas été étudié pendant la grossesse et on ne sait pas si PREVYMIS aura des effets nocifs sur votre enfant pendant votre grossesse.

### **Allaitement**

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'allaitement n'est pas recommandé pendant votre traitement par PREVYMIS. En effet, on ne sait pas si PREVYMIS passe dans le lait maternel et s'il sera absorbé par votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

PREVYMIS peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4 ci-dessous « Quels sont les effets indésirables possibles ? »). Certains patients ont rapporté une fatigue (sensation d'épuisement) ou des vertiges (sensation d'étourdissements) pendant le traitement par PREVYMIS. Si vous ressentez l'un de ces effets, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à la disparition de cet effet.

### **PREVYMIS contient du sodium**

PREVYMIS contient du sodium. Si vous suivez un régime pauvre en sodium, prévenez votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Chaque flacon à 240 mg contient 23 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table). Ceci est équivalent à 1,15 % de l'apport alimentaire maximum quotidien de sodium recommandé pour un adulte.

Chaque flacon à 480 mg contient 46 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table). Ceci est équivalent à 2,30 % de l'apport alimentaire maximum quotidien de sodium recommandé pour un adulte.

### **PREVYMIS contient de la cyclodextrine**

Chaque dose de 240 mg (flacon de 12 mL) de ce médicament contient 1 800 mg de cyclodextrine. Chaque dose de 480 mg (flacon de 24 mL) de ce médicament contient 3 600 mg de cyclodextrine.

Si vous avez une maladie rénale, parlez-en à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

## **3. Comment recevoir PREVYMIS**

La dose recommandée de PREVYMIS est de 480 mg une fois par jour. Si vous prenez également de la ciclosporine, votre médecin réduira la dose de PREVYMIS à 240 mg une fois par jour.

Vous allez recevoir PREVYMIS sous forme de perfusion dans une veine et cela prendra environ 1 heure.

Vous allez recevoir PREVYMIS une fois par jour.

### **Si vous avez reçu plus de PREVYMIS que vous n'auriez dû**

Si vous pensez que vous avez reçu trop de PREVYMIS, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir PREVYMIS**

Il est très important de ne pas oublier ou de ne pas sauter de doses de PREVYMIS.

- Si vous oubliez votre rendez-vous pour recevoir PREVYMIS, appelez immédiatement votre médecin pour fixer un nouveau rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Fréquents** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- vomissements

**Peu fréquents** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- réaction allergique (hypersensibilité) – les signes peuvent comprendre une respiration sifflante, des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées ou de l'urticaire, des démangeaisons, un gonflement
- perte d'appétit
- modification du goût
- maux de tête
- sensation d'étourdissement (vertiges)
- maux d'estomac
- anomalies dans les analyses biologiques de la fonction hépatique (c'est-à-dire des niveaux augmentés d'enzymes hépatiques)
- spasmes musculaires
- taux de créatinine élevé dans le sang – révélés dans les analyses sanguines
- sensation d'épuisement (fatigue)
- gonflement des mains ou des pieds

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver PREVYMIS**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 25°C et pendant 48 heures entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation et en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La fraction non utilisée de la solution pour perfusion doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient PREVYMIS**

La substance active est : letermovir. Chaque flacon contient 240 mg ou 480 mg de letermovir. Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg.

Les autres composants sont : hydroxypropylbetadex (cyclodextrine), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « PREVYMIS contient du sodium » et « PREVYMIS contient de la cyclodextrine ».

### **Comment se présente PREVYMIS et contenu de l'emballage extérieur**

PREVYMIS 240 mg et 480 mg solution à diluer pour perfusion (concentré stérile) est une solution limpide, incolore et peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit. Les solutions à diluer pour perfusion à 240 mg et 480 mg sont conditionnées dans des flacons en verre transparent. Chaque flacon est conditionné dans une boîte.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

#### **Fabricant**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**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

**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

**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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Instructions d'administration pour PREVYMIS solution à diluer pour perfusion

Les flacons de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion sont exclusivement à usage unique. Jeter toute fraction non utilisée.

Administration à travers un filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit. L'administration de la solution diluée de PREVYMIS exige toujours l'utilisation d'un filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns, que ces particules liées au produit soient visibles ou non dans le flacon ou dans la solution diluée.

Préparation

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation par voie intraveineuse. Les instructions de préparation et d'administration sont identiques quelle que soit la dose.

- Examiner le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration et de particules avant dilution. PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est une solution limpide, incolore et peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit.

- Ne pas utiliser le flacon si la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches.
- Ne pas utiliser PREVYMIS solution à diluer pour perfusion avec des poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion contenant du polyuréthane ou du plastifiant phtalate de diéthylhexyle (DEHP). Les matériaux sans phtalate sont aussi sans DEHP.
- Ne pas secouer le flacon de PREVYMIS.
- Ajouter un flacon à dose unique (soit 12 mL (dose de 240 mg) soit 24 mL (dose de 480 mg)) de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion dans une poche intraveineuse de 250 mL préremplie contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % soit du glucose à 5 % et mélanger la solution diluée par inversion délicate. Ne pas secouer.
- Une fois diluée, la solution de PREVYMIS est limpide, d'incolore à jaune. Les variations au sein de cette gamme de couleur n'affectent pas la qualité du produit. La solution diluée doit être examinée visuellement avant administration à la recherche de particules et d'une décoloration. Jeter le contenu si la solution diluée est trouble, présente une décoloration ou contient des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches. Si un flacon est ajouté dans une poche intraveineuse de 250 mL de diluant, la concentration finale de letermovir serait de 0,9 mg/mL (pour une dose de 240 mg) et 1,8 mg/mL (pour une dose de 480 mg).

### Administration

- La solution diluée doit être administrée à travers un filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns.
- Ne pas administrer la solution diluée à travers un filtre autre que le filtre en ligne stérile en PES de 0,2 microns ou 0,22 microns.
- Administrer uniquement en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.
- Après dilution, administrer PREVYMIS sous forme de perfusion intraveineuse sur une durée totale d'approximativement 60 minutes, à l'aide d'un cathéter veineux périphérique ou central. Administrer la totalité du contenu de la poche intraveineuse.

### Solutions intraveineuses et autres médicaments compatibles

- PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est compatible avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5 %.
- Les médicaments compatibles sont listés ci-dessous.
- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux listés ci-dessous.
- PREVYMIS ne doit pas être administré simultanément par la même ligne intraveineuse (ou cathéter) avec d'autres médicaments et association de solvants, à l'exception de ceux listés ci-dessous.

### **Liste des médicaments compatibles lorsque PREVYMIS et ces médicaments\* sont préparés dans du chlorure de sodium à 0,9 %**

- |   |                        |
|---|------------------------|
| • Ampicilline sodique                   | • Fluconazole          |
| • Ampicilline sodique/Sulbactam sodique | • Insuline humaine     |
| • Globuline anti-thymocyte              | • Sulfate de magnésium |
| • Caspofungine                          | • Méthotrexate         |
| • Daptomycine                           | • Micafungine          |
| • Citrate de fentanyl                   |                        |

\* Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour confirmer la compatibilité de la co-administration simultanée.

## Liste des médicaments compatibles lorsque PREVYMIS et ces médicaments\* sont préparés dans du glucose à 5 %

- Amphotéricine B (complexe lipidique)<sup>†</sup>
- Anidulafungine
- Céfazoline sodique
- Ceftaroline
- Ceftriaxone sodique
- Doripénème
- Famotidine
- Acide folique
- Ganciclovir sodique
- Succinate d'hydrocortisone sodique
- Sulfate de morphine
- Bitartrate de norépinéphrine
- Pantoprazole sodique
- Chlorure de potassium
- Phosphate de potassium
- Tacrolimus
- Télavancine
- Tigécycline

\* Se référer au RCP pour confirmer la compatibilité de la co-administration simultanée.

<sup>†</sup> L'amphotéricine B (complexe lipidique) est compatible avec PREVYMIS. Cependant, l'amphotéricine B (liposomale) est incompatible (voir rubrique 6.2).

### Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion compatibles

PREVYMIS est compatible avec les poches intraveineuses et les matériaux des sets de perfusion suivants. Toute poche intraveineuse ou tout matériau des sets de perfusion non listés ci-dessous ne doivent pas être utilisés.

#### *Matériaux des poches intraveineuses*

Chlorure de polyvinyle (PVC), éthylène-acétate de vinyle (EVA) et polyoléfine (polypropylène et polyéthylène)

#### *Matériaux des sets de perfusion*

PVC, polyéthylène (PE), polybutadiène (PBD), caoutchouc en silicone (SR), copolymère styrène-butadiène (SBC), copolymère styrène-butadiène-styrène (SBS), polystyrène (PS)

#### *Plastifiants*

Tris (2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM), phtalate de butyle benzyle (BBP)

#### *Cathéters*

Polyuréthane radio-opaque

### Médicaments incompatibles

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est physiquement incompatible avec le chlorhydrate d'amiodarone, l'amphotéricine B (liposomale), l'aztréonam, le chlorhydrate de céfépime, la ciprofloxacine, la ciclosporine, le chlorhydrate de diltiazem, le filgrastim, le sulfate de gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, le lorazépam, le chlorhydrate de midazolam, le chlorhydrate de mycophénolate mofétil, l'ondansétron, le palonosétron.

### Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion incompatibles

PREVYMIS est incompatible avec les plastifiants phtalate de diéthylhexyle (DEHP) et les tubulures d'administration intraveineuse contenant du polyuréthane.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.