

UNE INNOVATION DANS LA PROPHYLAXIE DU CMV

UN PARCOURS SOUS PROTECTION DÈS LE DÉPART

PREVYMIS™ : 1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV, indiqué en prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus (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™
(letermovir)

NOUVEAU

PREVYMIS™ est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : PREVYMIS™ est le seul antiviral indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-greffe et doit faire l'objet d'une évaluation approfondie au-delà de 100 jours post-greffe en l'absence d'intérêt démontré.⁽²⁾

Quelle posologie de PREVMIS™ administrer ?

Le traitement par PREVMIS™ doit être initié par un **médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe allogénique** de cellules souches hématopoïétiques.

**Posologie recommandée :
480 mg, 1 fois/jour**

Ajustement posologique

Si PREVMIS™ est **co-administré avec la ciclosporine**, la posologie doit être réduite à 240 mg, une fois par jour.

- ◆ Si la ciclosporine est **initiée après le début du traitement** par PREVMIS™, la dose suivante de PREVMIS™ doit être **réduite à 240 mg** une fois par jour.
- ◆ Si la ciclosporine est **arrêtée après le début du traitement** par PREVMIS™, la dose suivante de PREVMIS™ 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 PREVMIS™ n'est requis.

Populations particulières

Sujets âgés	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement posologique.
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Légère (Child-Pugh Classe A) à modérée (Child-Pugh Classe B) : aucun ajustement posologique. • Sévère : PREVMIS™ n'est pas recommandé.
Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • PREVMIS™ n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère.
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement posologique de PREVMIS™ 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.
Population pédiatrique (< 18 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité et efficacité de PREVMIS™ non établies. Aucune donnée n'est disponible.

Quand administrer PREVMIS™ ?

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

**J0 à J28
post-greffe
INITIATION**

**Poursuite du traitement
une fois par jour, par voie orale,
jusqu'à 100 jours post-greffe.**

La sécurité et l'efficacité de PREVMIS™ pendant plus de 100 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques. Une prophylaxie par PREVMIS™ prolongée au-delà de 100 jours post-greffe peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive au CMV. L'utilisation de PREVMIS™ en prophylaxie au-delà de 100 jours requiert une évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque.

En cas d'oubli d'une dose

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de PREVMIS™, 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.

**Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVMIS™.**

Sous quelle forme PREVYMIS™ peut-il être administré ?

Par voie intraveineuse

Par voie orale



Par voie orale



PREVYMIS™ comprimé pelliculé et solution à diluer pour à la discrétion du médecin, et aucun ajustement

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP,

Une galénique adaptée au besoin du patient



Solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

Dosages disponibles :

- 240 mg (flacon de 12 mL)
- 480 mg (flacon de 24 mL)



Comprimés pelliculés.

Dosages disponibles :

- Comprimé de 240 mg
- Comprimé de 480 mg

Ces images sont proposées à titre indicatif mais pas de taille réelle

perfusion peuvent être utilisés de manière interchangeable, posologique n'est nécessaire.

également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Comment administrer PREVYMIS™ ?

Par voie intraveineuse



Solution 240 mg à diluer pour perfusion ou solution 480 mg à diluer pour perfusion.

- PREVYMIS™ solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant administration.
- PREVYMIS™ doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse.
- Les flacons de PREVYMIS™ sont à usage unique.

Préparation de PREVYMIS™ solution à diluer pour perfusion :

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse (les instructions de préparation et d'administration sont identiques quelle que soit la dose).



1 Examiner le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration et de particules avant dilution.

- PREVYMIS™ 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 des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches.
- Ne pas utiliser PREVYMIS™ solution à diluer pour perfusion avec des poches IV 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™.
- 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 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.



2 Préparation de la poche IV pour perfusion

- Ajouter un flacon à dose unique (soit 12 mL pour une dose de 240 mg ; soit 24 mL pour une dose de 480 mg) de PREVYMIS™ solution à diluer pour perfusion dans une poche IV de 250 mL pré-remplie contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % soit du glucose à 5 %.
- Mélanger la solution diluée par inversion délicate.
- Ne pas secouer.

- PREVYMIS™ ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.
- Si un flacon est ajouté dans une poche IV de 250 mL de diluant, la concentration finale de Ietermovir serait de 0,9 mg/mL (pour une dose de 240 mg) et 1,8 mg/mL (pour une dose de 480 mg).
- Après dilution, PREVYMIS™ doit être administré en perfusion intraveineuse sur **une durée totale approximative de 60 min** à l'aide d'un cathéter veineux périphérique ou central.

L'administration de la solution diluée de PREVYMIS™ nécessite **toujours l'utilisation d'un filtre en ligne stérile en polyéthersulfone (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.



3 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.

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 matériaux 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.

Comment administrer PREVYMIS™ ?

Par voie orale



Comprimés pelliculés de 240 mg ou 480 mg.

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

Précautions particulières d'élimination.

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

Indication

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). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. ⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : PREVYMIS™ est le seul antiviral indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-greffe et doit faire l'objet d'une évaluation approfondie au-delà de 100 jours post-greffe en l'absence d'intérêt démontré. ⁽²⁾

Recommandations ESCMID / ECIL 7 - 2017 ⁽³⁾

L'ECIL **recommande fortement** l'utilisation de letermovir en prophylaxie anti-CMV chez les allogreffés receveurs de CSH en lui accordant le **grade A1**. Letermovir est **le seul** ayant obtenu ce grade.

Système de notation	
Niveau de recommandation	
Grade A	Les sociétés savantes recommandent fortement l'utilisation.
Grade B	Les sociétés savantes recommandent modérément l'utilisation.
Grade C	Les sociétés savantes recommandent peu l'utilisation.
Grade D	Les sociétés savantes sont contre l'utilisation.
Niveau de preuve	
Niveau 1	Preuves obtenues à partir d'au moins 1 essai correctement conduit, randomisé, contrôlé (principalement orienté vers le critère principal).
Niveau 2	Preuves obtenues à partir d'au moins 1 essai clinique bien conduit (incluant les critères secondaires) mais non randomisé ; étude de cohorte ou étude cas témoins (de préférence de plus d'un centre) de multiples séries de cas rapportés ou encore de résultats majeurs obtenus à partir d'études non contrôlées.
Niveau 3	Preuves obtenues à partir de l'avis d'experts reconnus et basé sur l'expérience clinique, des études descriptives, ou encore des rapports de comités d'experts.

Recommandations SFGM-TC – 2019 ⁽⁴⁾

La SFGM-TC propose de **nouvelles recommandations**, avec un **consensus** visant à **instaurer une prophylaxie par letermovir** chez les patients **receveurs d'une allogreffe de CSH ayant une sérologie CMV positive**.

D'après le consensus de la SFGM-TC :

- Instaurer une prophylaxie par letermovir chez **les patients adultes receveurs d'une greffe allogénique de CSH ayant une sérologie CMV positive**.
- **Initier le traitement par letermovir dès J1 post-greffe**, soit le plus tôt possible pour éviter les réactivations à CMV dans la première semaine.
- **L'arrêt du letermovir** est recommandé à J100 post-greffe* (la SFGM-TC propose de discuter la possibilité de poursuivre le letermovir si le patient est encore sous corticothérapie pour une GVH à J100).

* En l'absence de données médicales publiées au delà de J100.

CMV : Cytomégalovirus ; CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques ; ECIL : *European Conference on Infections in Leukaemia* ; ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; SFGM-TC : Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire.

Effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

- ◆ 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 %).

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents et rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- ◆ Administration concomitante avec le pimozide.
- ◆ Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- ◆ Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- ◆ Si le letermovir est associé à la ciclosporine, ne pas utiliser simultanément : dabigatran, atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine ou pitavastatine.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- ◆ Initiation si ADNémie négative.
- ◆ Surveillance de l'ADNémie :
 - chaque semaine jusqu'à la semaine 14 post-greffe,
 - puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24.
- ◆ En cas d'ADNémie ou de maladie CMV cliniquement significative : arrêter letermovir et instaurer une thérapie préemptive standard (PET) ou un traitement.
- ◆ Si instauration de letermovir puis par la suite, test ADN du CMV positif, poursuivre letermovir si les critères d'initiation de PET ne sont pas remplis.

Risque d'effets indésirables ou diminution d'effet thérapeutique en raison d'interactions médicamenteuses :

- ◆ **Élévations** des concentrations plasmatiques de : **alfentanil, fentanyl et quinidine...** (Substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite) si co-administration.
- ◆ **Surveillance étroite** et/ou ajustement posologique des substrats du CYP3A co-administrés.
- ◆ **Surveillance accrue** de **ciclosporine/tacrolimus/sirolimus** les 2 premières semaines après l'initiation et l'arrêt du letermovir ainsi qu'après un changement de sa voie d'administration.
- ◆ Faire un **suiti** thérapeutique pharmacologique (STP) du **voriconazole**.
- ◆ Éviter l'utilisation concomitante de **dabigatran** : risque de baisse de son efficacité.
- ◆ **Élévation** des concentrations plasmatiques de la plupart des **statines** (médicaments transportés par les OATP1B1/3) si co-administration.

Ne pas prendre letermovir si :

- ◆ intolérance héréditaire rare au galactose,
- ◆ déficit en lactase de Lapp,
- ◆ ou syndrome de malabsorption du glucose et galactose.

Pour PREVYMIS™ solution pour perfusion IV :

- ◆ 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™ nécessite **toujours l'utilisation d'un filtre en ligne stérile en polyéthersulfone (PES) de 0,2 microns ou 0,22 microns**, que ces particules liées au produit soient visibles dans le flacon ou dans la solution diluée.
- ◆ PREVYMIS™ solution à diluer contient du sodium (excipient à effet notoire) : prendre en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Excipients à effet notoires

- ◆ 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).
- ◆ Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion à 240 mg contient 23 mg de sodium par dose.
- ◆ Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion à 480 mg contient 46 mg de sodium par dose.
- ◆ Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion à 240 mg contient 1 800 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).
- ◆ Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion à 480 mg contient 3 600 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).

Médicaments compatibles

- ◆ **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.
- ◆ **Liste des médicaments compatibles lorsque PREVYMIS™ et ces médicaments* sont préparés dans du glucose à 5 % :**
amphotéricine B (complexe lipidique)[†] ; succinate d'hydrocortisone sodique ; anidulafungine ; sulfate de morphine ; céfazoline sodique ; bitartrate de norépinéphrine ; ceftaroline ; pantoprazole sodique ; ceftriaxone sodique ; chlorure de potassium ; doripénème ; phosphate de potassium ; famotidine ; tacrolimus ; acide folique ; télavancine ; ganciclovir sodique ; tigécycline.

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

[†] L'amphotéricine B (complexe lipidique) est compatible avec PREVYMIS™. Cependant, l'amphotéricine B (liposomale) est incompatible (voir rubrique « Incompatibilités »).

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-après 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 styrènebutadiène (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.

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 « Médicaments compatibles ».

Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion incompatibles :

- ◆ Ne pas utiliser avec des poches IV/matériaux des sets de perfusion contenant du polyuréthane ou du plastifiant phtalate de diéthylhexyle (DEHP). Les matériaux sans phtalate sont aussi sans DEHP.

Interactions médicamenteuses

Effets de PREVMIS™ sur d'autres médicaments
<p>PREVMIS™ peut provoquer des augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des substrats du CYP3A. • Des substrats des OATP1B1/3 : des inhibiteurs de la HMG CoA réductase, fexofénadine, répaglinide et glyburide. • Transportés par OAT3 : ciprofloxacine, ténofovir, imipénème, cilastatine. <p>Des informations détaillées sont présentées dans le tableau des interactions.</p> <p>PREVMIS™ peut entraîner des doses inférieures aux seuils thérapeutiques de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substrats du CYP2C9 et/ou du CYP2C19 : warfarine, voriconazole, diazépam, lansoprazole, oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, tilidine, tolbutamide. • Surveillance supplémentaire pour bupropion / dolutégravir / raltégravir / rosuvastatine / sulfasalazine / céliprolol.

Effets d'autres médicaments sur PREVMIS™
<p>Risque d'exposition subthérapeutique au letermovir (seul ou associé à la ciclosporine) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement concomitant avec des inducteurs modérés (thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, éfavirenz, étravirine) et puissants (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), rifabutine, phénobarbital). <p>Diminution des concentrations plasmatiques du letermovir si co-administration continue de rifampicine.</p> <p>Prudence si ajout du letermovir associé à la ciclosporine, à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozil, érythromycine, clarithromycine, atazanavir, siméprévir (exemples d'inhibiteurs des OATP1B1/3).

Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments :



Utilisation concomitante contre-indiquée



Utilisation concomitante à éviter ou si nécessaire avec une surveillance particulière ou non recommandée
























Utilisation concomitante possible

† ↘ = Diminution,	Utilisation concomitante possible
↗ = augmentation	Utilisation concomitante à éviter ou si nécessaire avec une surveillance particulière ou non recommandée
↔ = Pas de modification cliniquement pertinente	Utilisation concomitante contre-indiquée
	Attendu : interaction non étudiée








Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique†	Recommandations concernant la co-administration avec PREVMIS™	En résumé
Antibiotiques			
<u>Nafcilline</u>	<p>Attendu : ↘</p> <p>Letermovir (induction de la P-gp/UGT)</p>	<p>La nafcilline peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.</p> <p>L'administration concomitante de PREVMIS™ et de nafcilline n'est pas recommandée.</p>	 Non recommandé
Antifongiques			
<u>Fluconazole</u>	<p>Attendu : ↔</p> <p>Fluconazole ↔ Letermovir</p>	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Itraconazole</u> (200 mg une fois par jour par voie orale)/letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	<p>↔</p> <p>Itraconazole ↔ Letermovir</p>	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Posaconazole†</u> (300 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	<p>↔</p> <p>Posaconazole</p>	Pas d'ajustement posologique requis.	










Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVMIS™.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique†	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Voriconazole‡ (200 mg deux fois par jour)/ letermovir (480 mg par jour)	 Voriconazole	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.	 <i>Surveillance particulière</i>
Antimycobactériens			
Rifabutine	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.	 <i>Non recommandé</i>
Rifampicine (600 mg dose unique par voie orale)/ letermovir (480 mg dose unique par voie orale) (600 mg dose unique IV)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale) (600 mg une fois par jour par voie orale)/ letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale) (600 mg une fois par jour par voie orale (24 heures après la rifampicine)) [§] / letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	 Letermovir  Letermovir	La rifampicine en doses multiples diminue les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et de rifampicine n'est pas recommandée.	 <i>Non recommandé</i>










Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique†	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Antipsychotiques			
Thioridazine	Attendu :  Letermovir	La thioridazine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et de thioridazine n'est pas recommandée.	 <i>Non recommandé</i>
Antagonistes de l'endothéline			
Bosentan	Attendu :  Letermovir	Le bosentan peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et de bosentan n'est pas recommandée.	 <i>Non recommandé</i>
Antiviraux			
Aciclovir‡ (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	 Aciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
Valaciclovir	Attendu :  Valaciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
Produits à base de plantes			
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Attendu :  Letermovir	Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et de millepertuis est contre-indiquée.	
Médicaments VIH			
Éfavirenz	Attendu :  Letermovir  ou  Éfavirenz	L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et d'éfavirenz n'est pas recommandée.	 <i>Non recommandé</i>








Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Médicaments VIH (suite)			
Étravirine, Névirapine, Ritonavir, Lopinavir	Attendu :  Letermovir	L'étravirine, la névirapine, le ritonavir et le lopinavir peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.	 Non recommandé
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase			
Atorvastatine [‡] (20 mg dose unique)/Ietervovir (480 mg par jour) Et si association Letermovir/ ciclosporine	 Atorvastatine	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™ [‡] . 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 .	 Surveillance particulière
Simvastatine, Pitavastatine, Rosuvastatine Et si association Letermovir/ ciclosporine	Attendu :  Concentrations des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	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 .	 Non recommandé 











Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (suite)			
Fluvastatine, Pravastatine Et si association Letermovir/ ciclosporine	Attendu :  Concentrations des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	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 [#] . 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 [#] . Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés .	 Surveillance particulière  Non recommandé
Immunosuppresseurs			
Ciclosporine (50 mg dose unique)/ Ietervovir (240 mg par jour)	 Ciclosporine	Si PREVYMIS™ est administré simultanément à la ciclosporine , la posologie de PREVYMIS™ doit être réduite à 240 mg une fois par jour [#] .	 Surveillance particulière
Ciclosporine (200 mg dose unique)/Ietervovir (240 mg par jour)	 Letermovir	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 [#] .	
Mycophénolate mofétil 1 g dose unique)/ Ietervovir (480 mg par jour)	 Acide mycophénolique  Letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.	





Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Immunosuppresseurs (suite)			
Sirolimus[‡] (2 mg dose unique)/ letermovir (480 mg par jour)	 Sirolimus 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 [#] . 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.	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Et si association</u> Letermovir/ ciclosporine			
Tacrolimus (5 mg dose unique)/ letermovir (480 mg par jour)	 Tacrolimus	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 [#] .	 <i>Surveillance particulière</i>
Tacrolimus (5 mg dose unique)/ letermovir(80 mg deux fois par jour)	 Letermovir		
Contraceptifs oraux			
Éthinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ lévonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) dose unique/letermovir (480 mg par jour)	 EE  LNG	Pas d'ajustement posologique requis.	













Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Contraceptifs oraux (suite)			
Autres contraceptifs stéroïdiens oraux agissant par voie systémique	Risque de  Concentrations des 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.	
Médicaments antidiabétiques			
Répaglinide	Attendu :  ou  Concentrations du Répaglinide	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 [#] .	 <i>Non recommandé</i>
<u>Et si association</u> Letermovir/ ciclosporine			
Glyburide	Attendu :  Concentrations du Glyburide	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.	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Et si association</u> Letermovir/ ciclosporine			



Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Médicaments antiépileptiques (voir aussi texte général)			
<u>Carbamazépine, phénobarbital</u>	Attendu :  Letermovir	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.	 <i>Non recommandé</i>
<u>Phénytoïne</u>	Attendu :  Concentrations de la Phénytoïne  Concentrations de Letermovir	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.	 <i>Non recommandé</i>
Anticoagulants oraux			
<u>Warfarine</u>	Attendu :  Concentrations de la Warfarine	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™. 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.	 <i>Surveillance particulière</i>
Anticoagulants oraux (suite)			
<u>Dabigatran</u>	Attendu :  Concentrations de Dabigatran	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 .	 <i>À éviter</i> 
<u>Et si association Letermovir/ ciclosporine</u>			

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Sédatifs			
<u>Midazolam</u> (1 mg IV dose unique)/letermovir (240 mg par voie orale une fois par jour)	 Midazolam	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 [#] .	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Midazolam</u> (2 mg par voie orale dose unique)/letermovir (240 mg une fois par jour par voie orale)		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.	
Agonistes des opiacés			
Exemples : <u>Alfentanil, Fentanyl</u>	Attendu :  Concentrations des opiacés métabolisés par le 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 [#] . 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.	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Et si association Letermovir/ ciclosporine</u>			

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

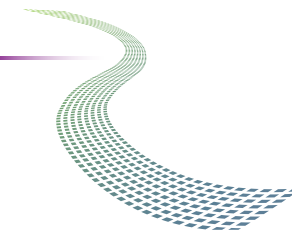
Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Médicaments anti-arythmiques			
<u>Amiodarone</u>	Attendu :  Concentrations d'Amiodarone	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'amiodarone. 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™ [#] .	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Quinidine</u>	Attendu :  Concentrations de la Quinidine	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 [#] .	 <i>Surveillance particulière</i>
Médicaments cardiovasculaires			
<u>Digoxine[‡]</u> (0,5 mg dose unique)/letermovir (240 mg deux fois par jour)	 Digoxine	Pas d'ajustement posologique requis.	
Inhibiteurs de la pompe à protons			
<u>Oméprazole</u>	Attendu :  Oméprazole  Letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.	 <i>Surveillance particulière</i>
<u>Pantoprazole</u>	Attendu :  Pantoprazole  Letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.	 <i>Surveillance particulière</i>

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Agents favorisant l'éveil			
<u>Modafinil</u>	Attendu :  Letermovir	Le modafinil peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de PREVYMIS™ et de modafinil n'est pas recommandée.	 <i>Non recommandé</i>
<p>[*] Ce tableau n'est pas exhaustif. [‡] Étude d'interaction unidirectionnelle évaluant l'effet du letermovir sur le médicament concomitant. [#] Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant.</p>			

Fertilité, grossesse, allaitement

- ◆ PREVYMIS™ n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
- ◆ Interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir du traitement par PREVYMIS™.

Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.



Conditions de prescription et délivrance

PREVYMIS™ Comprimés pelliculés :

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect. et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

PREVYMIS™ Solution à diluer pour perfusion :

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Agréé Collect.

MSD France en tant que responsable de traitement, traite des données personnelles dans le cadre de ses relations avec vous (en tant que professionnel de santé), pour mener des actions de formation ou d'information, conduire des études de marché, enquêtes de satisfaction ou suivre l'intérêt sur l'information délivrée, mettre en place des collaborations scientifiques ou des actions de recherche, ainsi qu'éventuellement à des fins de conformité légale et réglementaire et de relations commerciales. Dans le cadre de ces finalités et afin de pouvoir personnaliser les contenus, prédire les actions de formation et d'information, de fournir des informations les plus pertinentes au regard de vos spécialités et intérêts, MSD procédera également à l'analyse des données que vous nous communiquez ou qui résultent de votre navigation sur les sites internet (sites, plateformes et services) ou qui nous sont transmises par nos fournisseurs. Ces traitements de données sont fondés sur l'intérêt légitime de MSD pour mener les actions précitées, fournir ses services, suivre la relation avec les professionnels de santé et améliorer l'utilisation des sites, plateformes et services. Vos données peuvent être communiquées aux sociétés du groupe MSD ainsi qu'à sa Maison Mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA dans le cadre de ses activités de consolidation et de contrôle de la gestion financière et afin d'en assurer la conformité légale et réglementaire. MSD garantit une protection adéquate de vos données lors de transfert de données hors de l'Europe. Vos données peuvent être communiquées aux instances ordinales et/ou professionnelles et publiées en ligne à des fins de transparence, à des sous-traitants, à des sociétés pour la mise en place de prestations, d'accords de développement ou de commercialisation. Vous disposez de plusieurs droits sur vos données personnelles que vous pouvez exercer par courrier postal au Référent DPO MSD, 10-12 Cours Michelet, 92800 Puteaux ou en utilisant l'email suivant : dpofrance@msd.com. Pour plus d'informations sur le traitement de vos données et de vos droits, consultez la mention d'information complète sur le traitement de vos données sur le site internet MSD à <https://www.msprivacy.com/fr/fra/index.html>.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP disponible en flashant ce QR code



ou directement sur le site internet :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Votre délégué médical est à votre disposition pour vous remettre les mentions obligatoires complètes de PREVYMIS™ au format papier ou électronique.

MSD s'engage à respecter et à faire respecter à l'ensemble de ses collaborateurs la charte et le référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Nos délégués se tiennent à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie relatives à l'activité d'information promotionnelle, et répondre à toutes vos questions. Ces règles sont également accessibles sur notre site internet www.msd-france.com ainsi que sur MSD Connect (www.msconnect.fr).

Pour toute demande d'information médicale, toute déclaration d'événement indésirable, autre signalement sur nos médicaments MSD ou sur la qualité de l'information promotionnelle : connectez-vous sur notre site d'information médicale www.infomed.msd-france.fr ou écrivez à information.medicale@msd.com ou appelez le 01 80 46 40 40.



PREVYMIS™ (letermovir)

Comprimés pelliculés 240 mg, 480 mg
Solution à diluer pour perfusion 240 mg, 480 mg

- **1 posologie unique** de 480 mg (à ajuster à 240 mg en cas de co-administration avec la ciclosporine), une fois par jour quel que soit le mode d'administration⁽¹⁾
- **2 modes d'administration interchangeables⁽¹⁾** :
 - Comprimés pelliculés 240 mg et 480 mg.
 - Solution 240 mg et 480 mg à diluer pour perfusion
- Des **recommandations** sur l'utilisation du letermovir en **prophylaxie chez les patients receveurs d'une allogreffe de CSH ayant une sérologie CMV positive^(3,4)**
- Un profil de tolérance **globalement favorable** du letermovir⁽¹⁾

Références bibliographiques

1. Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.
2. Avis de la commission de transparence sur le produit PREVYMIS™ du 05/09/2018.
3. Ljungman *et al.* Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect. Dis.* 2019.
4. Brissot E, *et al.* Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la SFGM-TC. *Bull Cancer.* 2019.