

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 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 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⁾



PREVYMIS™
(letermovir)



Quelles sont vos attentes d'un traitement en prophylaxie ?



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

Un MÉCANISME
D'ACTION UNIQUE ^(1,3)

Une EFFICACITÉ démontrée dans
un essai clinique d'envergure ^(1,4)

Une TOLÉRANCE
DOCUMENTÉE ^(1,2,4)

Une GALÉNIQUE
ADAPTÉE ^{*(1)}

*aux besoins du patient





Un MÉCANISME
D'ACTION UNIQUE ^(1,3)

Une
EFFICACITÉ
démontrée dans un essai
clinique d'envergure ^(1,4)



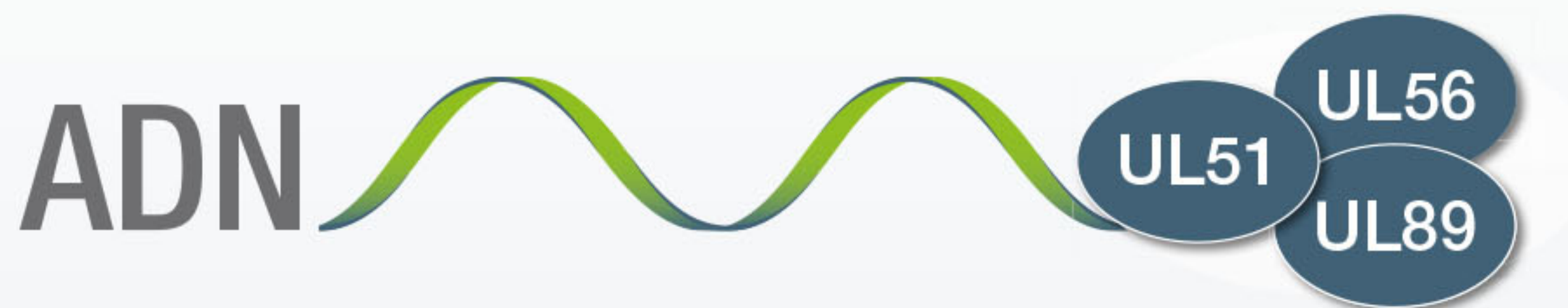
Une
GALÉNIQUE
adaptée aux BESOINS
DU PATIENT ⁽¹⁾



1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV (1,3)

Indiqué en 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).

Rôle du Complexe Terminase

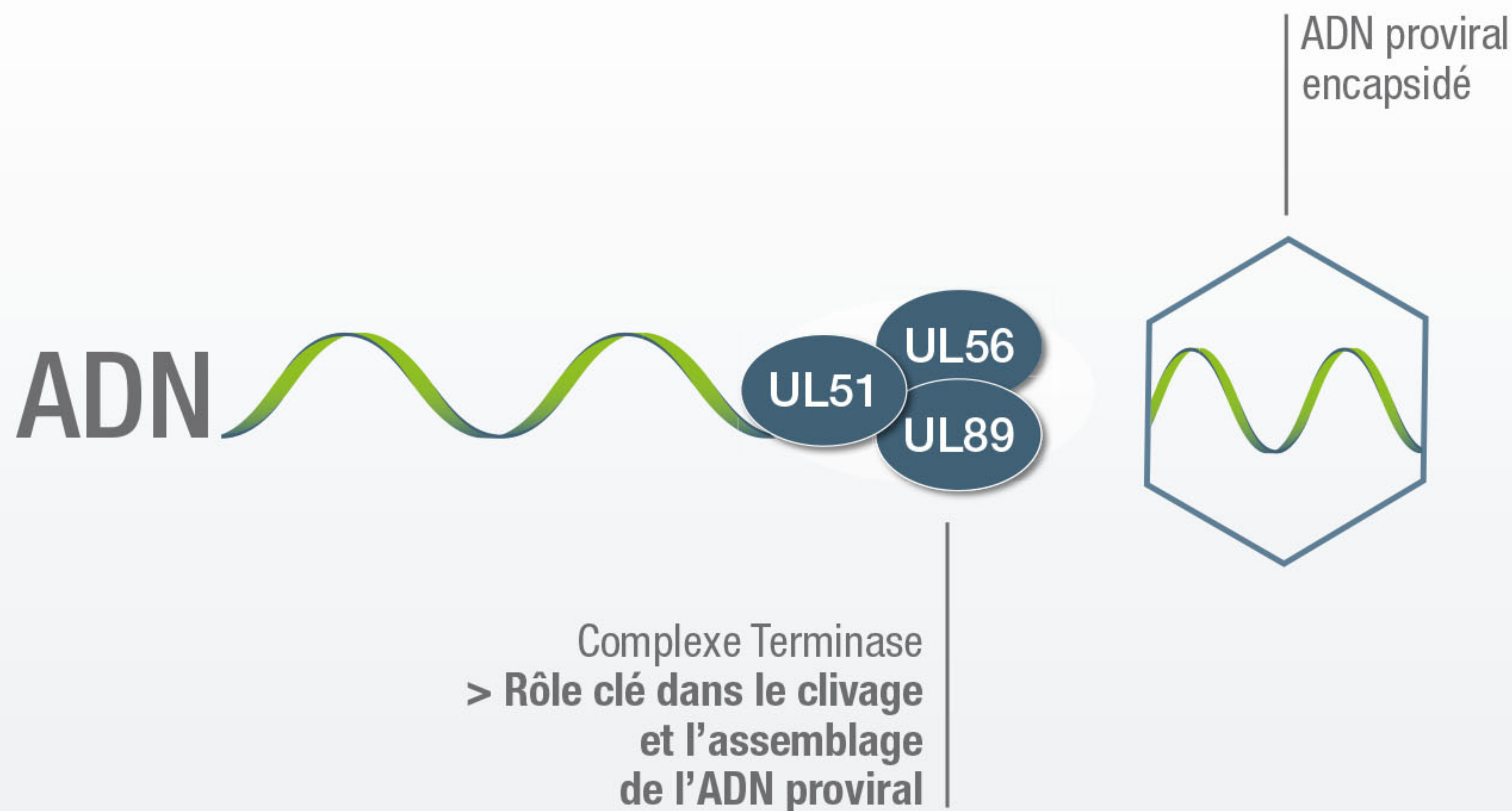


Complexe Terminase
> Rôle clé dans le clivage
et l'assemblage
de l'ADN proviral

1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV (1,3)

Indiqué en 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).

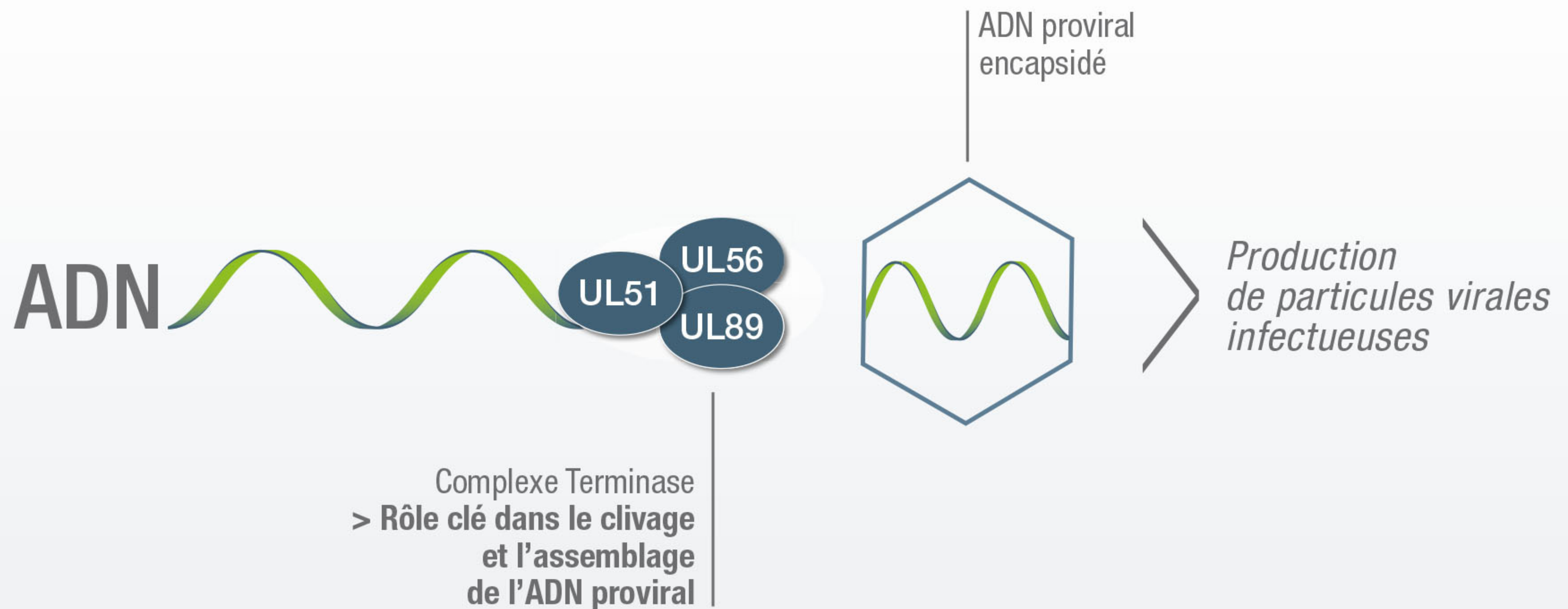
Rôle du Complexe Terminase



1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV (1,3)

Indiqué en 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).

Rôle du Complexe Terminase



1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV^(1,3)

Indiqué en 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).

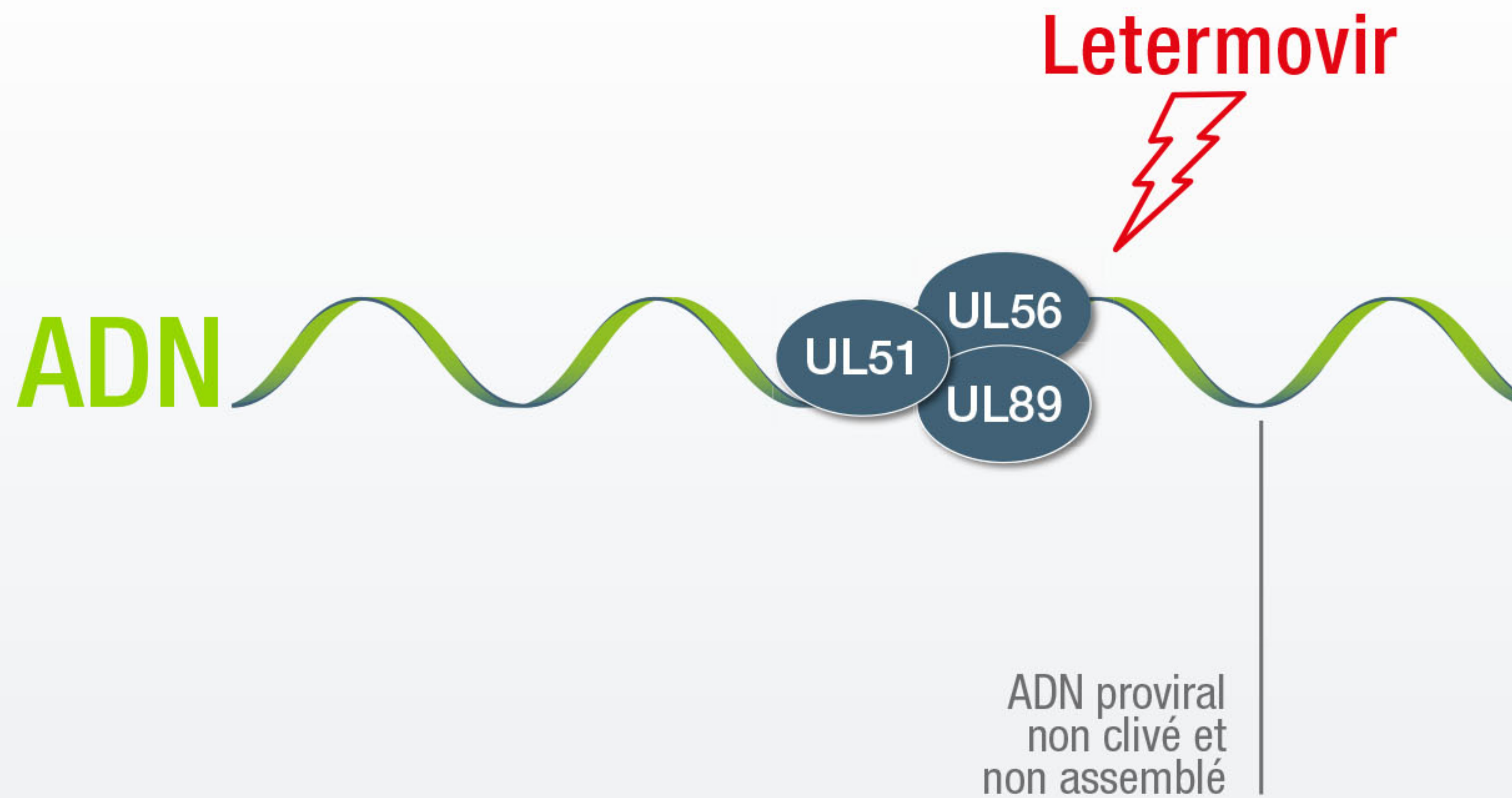
Inhibition du Complexe Terminase par le letermovir



1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV^(1,3)

Indiqué en 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).

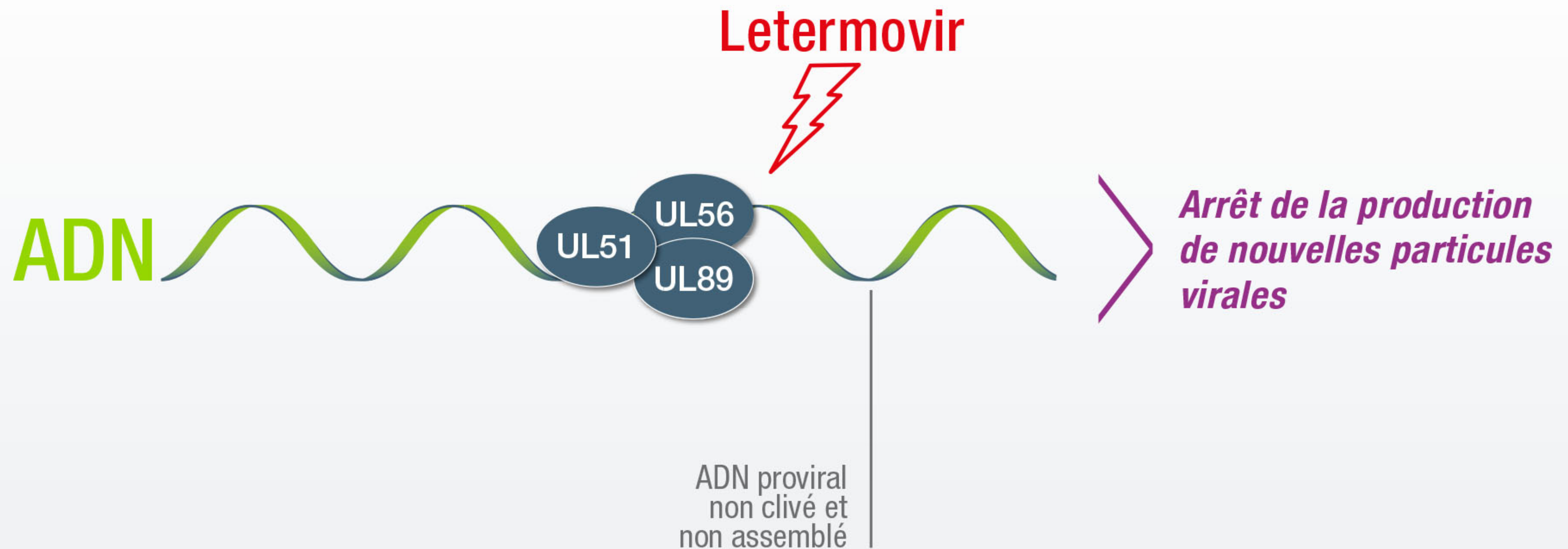
Inhibition du Complexe Terminase par le letermovir



1^{er} et seul antiviral à action directe inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV^(1,3)

Indiqué en 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).

Inhibition du Complexe Terminase par le letermovir





PREVYMIS™
(letermovir)

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

ÉTUDE P001 (PHASE III)^(1,4)

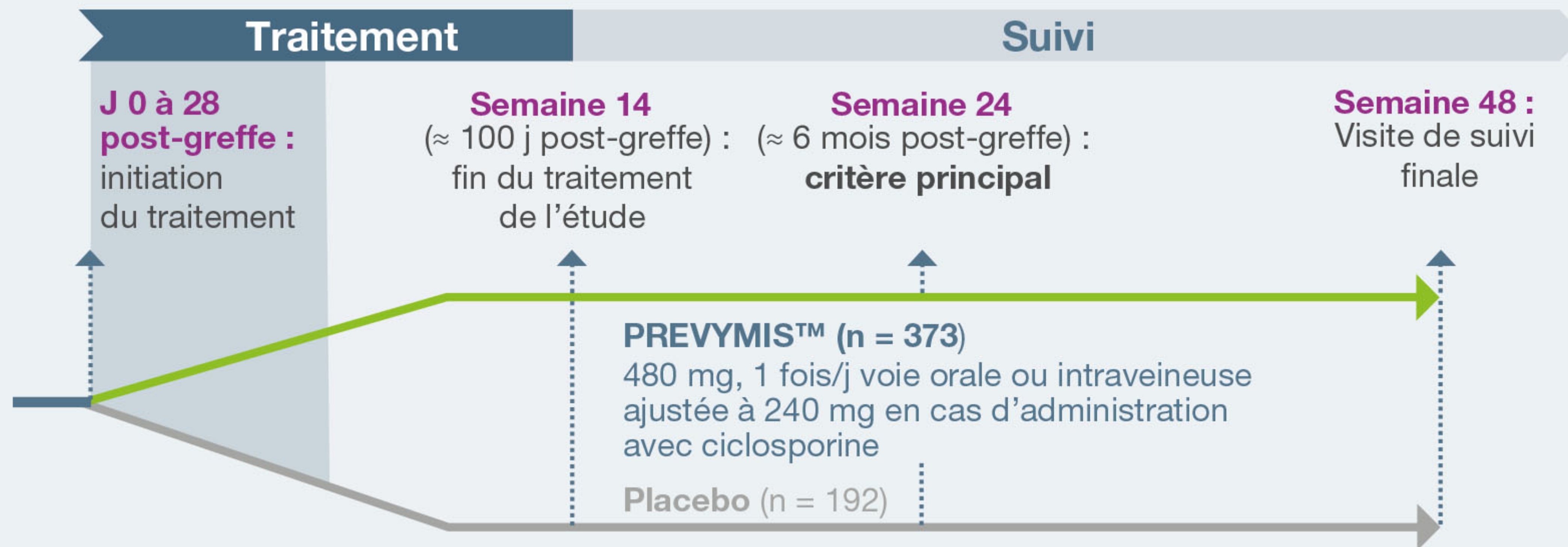
Changement de paradigme dans la prévention de la réactivation et de la maladie à CMV

- Étude de phase III
- 565 patients séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH allogénique
- Évaluation de l'efficacité et la tolérance de PREVYMIS™ en prophylaxie de la réactivation et de la maladie à CMV chez des adultes

CMV : Cytomégalovirus ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.

Méthodologie ^(1,4)

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.



Le délai médian avant de débuter le letermovir était de 9 jours après la greffe.

Population en FAS (*Full Analysis Set* – Population totale d'analyse) : les patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude sont inclus dans l'analyse et ceux présentant une charge virale du CMV détectable à l'inclusion en sont exclus.

Randomisation stratifiée selon :

- Site d'investigation.
- Risque (élevé versus faible) de réactivation du CMV.

CMV : Cytomégalovirus.



Critères d'évaluation^(1,4)

Critère principal

Proportion de patients en échec de prophylaxie à la semaine 24 post-greffe*.

Critères secondaires

- Proportion de patients en échec de prophylaxie à la semaine 14 post-greffe.
- Temps jusqu'à la survenue d'une infection par CMV cliniquement significative.



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

CRITÈRES D'INCLUSION >

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES
DES PATIENTS >

* Le critère principal d'efficacité 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) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe, ou les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus.



Critères d'évaluation^(1,4)

Critère principal

Proportion de patients en échec de prophylaxie à la semaine 24 post-greffe*.

Critères secondaires

- Proportion de patients en échec de prophylaxie à la semaine 14 post-greffe.
- Temps jusqu'à la survenue d'une infection par CMV cliniquement significative.



CRITÈRES D'INCLUSION / EXCLUSION

Principaux critères d'inclusion

- Âge \geq 18 ans.
- Séropositifs au CMV.
- CMV indétectable dans les 5 jours précédant la randomisation.

CMV : Cytomégalovirus.

Principaux critères d'exclusion

- Insuffisance hépatique sévère.
- Clairance de la créatinine $<$ 10 mL/min.
- Traitement antiviral anti-CMV antérieur ou en cours.

* Le critère principal d'efficacité 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) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe, ou les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus.

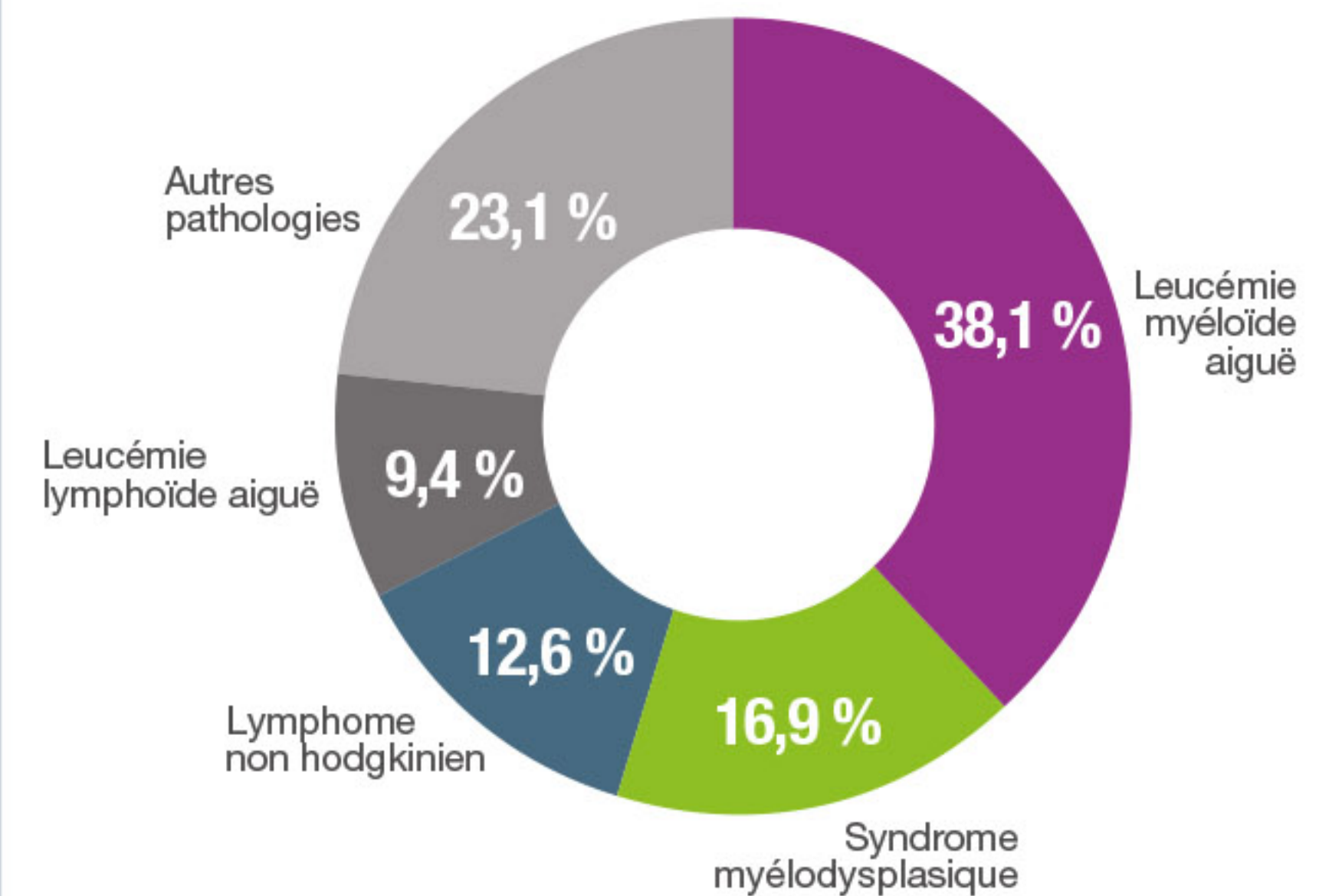
PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS (1,4)



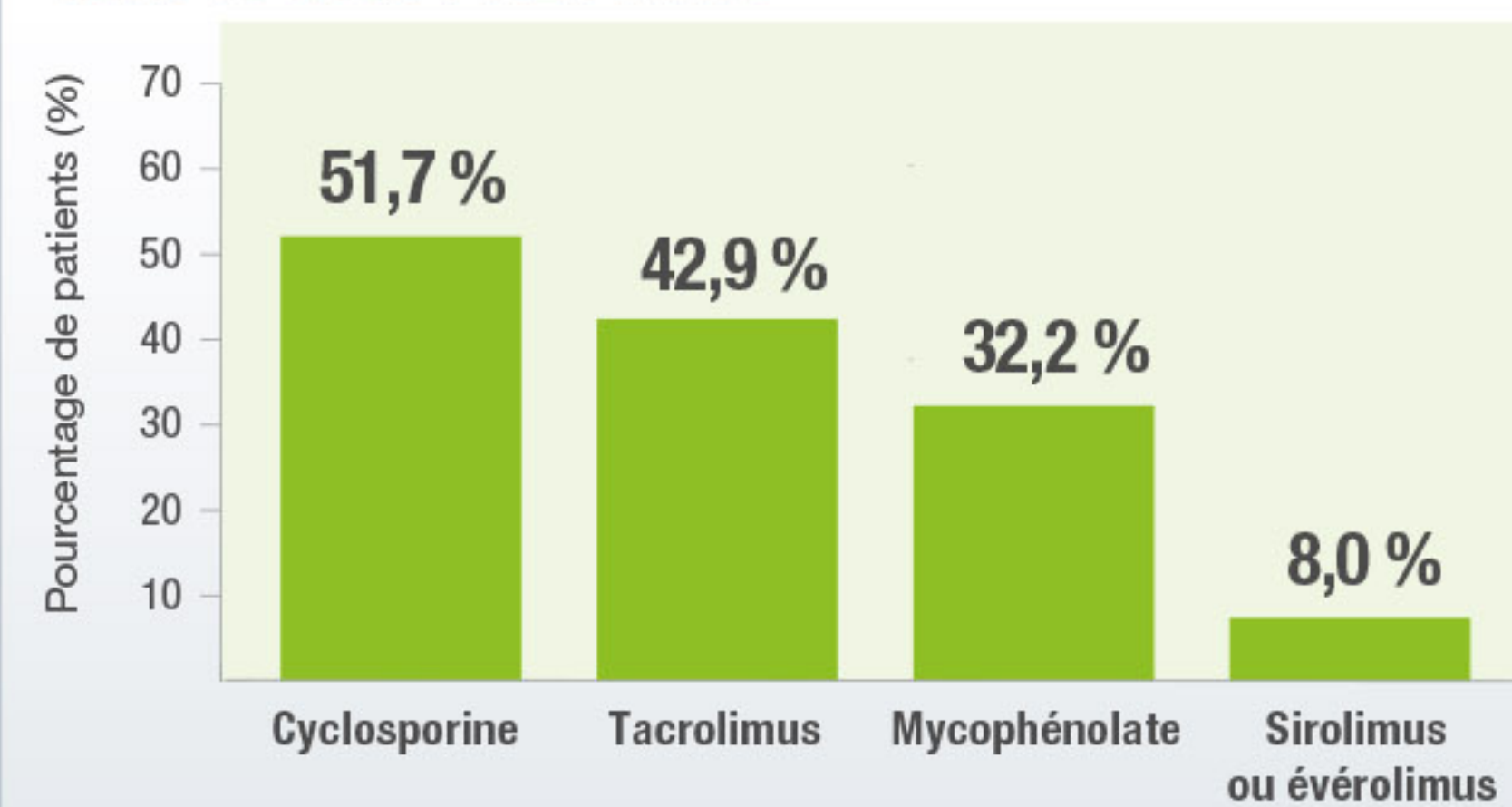
	PREVYMIS™ (n = 373)	Placebo (n = 192)
Âge, ans	53 (18-75)	54 (19-78)
Hommes, n (%)	211 (56,6)	116 (60,4)
Origine, n (%)		
Caucasienne	301 (80,7)	162 (84,4)
Asiatique	40 (10,7)	18 (9,4)
Autre	32 (8,6)	12 (6,2)
Donneur CMV positif, n (%)	230 (61,7)	114 (59,4)
Raison principale de greffe de cellules hématopoïétiques, n (%)		
Leucémie myéloïde aiguë	142 (38,1)	72 (37,5)
Syndrome myélodysplasique	63 (16,9)	22 (11,5)
Lymphome non hodgkinien	47 (12,6)	28 (14,6)
Leucémie lymphoïde aiguë	35 (9,4)	17 (8,9)
Autre pathologie	86 (23,1)	53 (27,6)
Traitement immunosuppresseur, n (%)		
Cyclosporine	193 (51,7)	100 (52,1)
Tacrolimus	160 (42,9)	79 (41,1)
Mycophénolate	120 (32,2)	51 (26,6)
Sirolimus ou évérolimus	30 (8,0)	20 (10,4)
Risque de maladie à CMV, n (%)		
Élevé	121 (32,4)	54 (28,1)
Faible	252 (67,6)	138 (71,9)

CMV : Cytomégalovirus.

Raison principale de greffe de cellules hématopoïétiques dans le bras PREVYMIS™



Traitement immunosuppresseur dans le bras PREVYMIS™



Risque de réactivation (1,4)

PREVYMIS™
(letermovir)

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

**HAUT
RISQUE****Défini par au moins 1 des critères suivants :**

- Donneur HLA apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois *loci* suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -DR.
- Donneur haplo-identique.
- Donneur non apparenté avec au moins une incompatibilité sur l'un des 4 *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 (GHVD) de Grade 2 ou plus, nécessitant des corticoïdes systémiques.

**BAS
RISQUE****Défini :**

- Lorsqu'aucun des critères précédents n'est présent.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

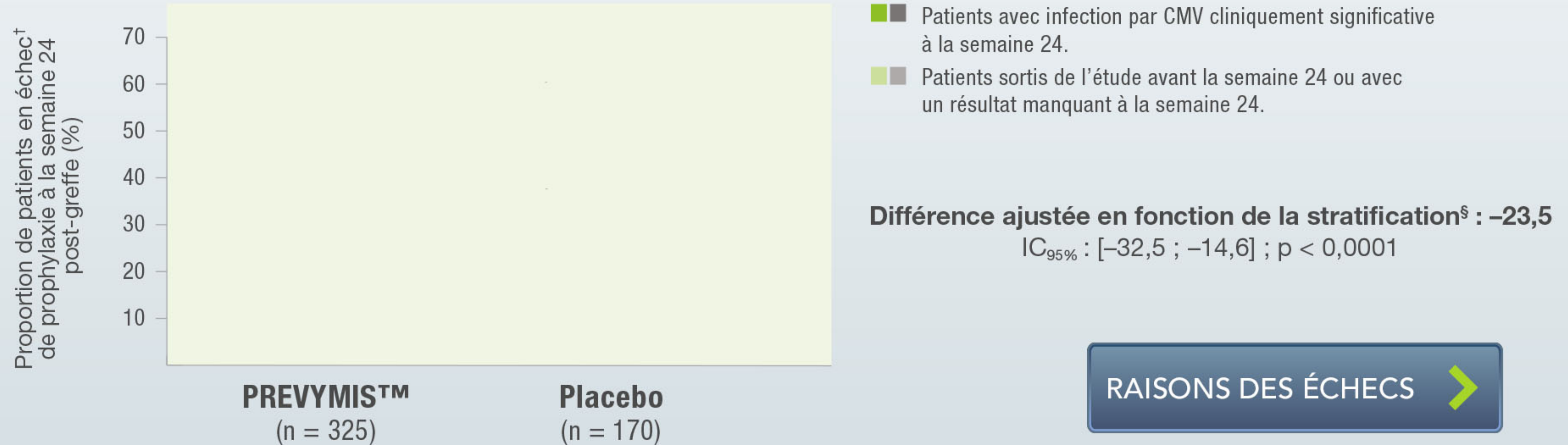


Une diminution cliniquement significative du nombre de réactivation par CMV démontrée par PREVYMIS™ versus placebo⁽¹⁻³⁾



Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†] sur la population en ITT

Semaine 24 post-greffe



* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

[†] L'approche "Non-Completer=Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

[§] 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 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 ≤ 0,0249 a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.

CMV : Cytomégalovirus ; **ITT** : Intention de Traiter.

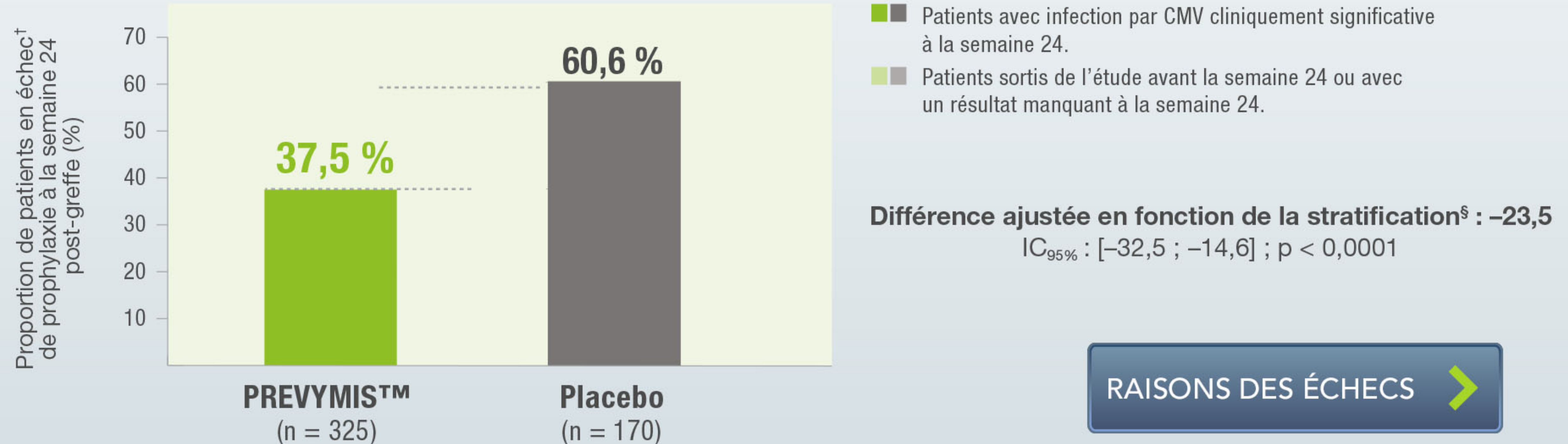
Une diminution cliniquement significative du nombre de réactivation par CMV démontrée par PREVYMIS™ versus placebo⁽¹⁻³⁾

PREVYMIS™
(letermovir)

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

Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†] sur la population en ITT

Semaine 24 post-greffe



* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

[†] L'approche "Non-Completer=Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

[§] 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 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 ≤ 0,0249 a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.

CMV : Cytomégalovirus ; **ITT** : Intention de Traiter.

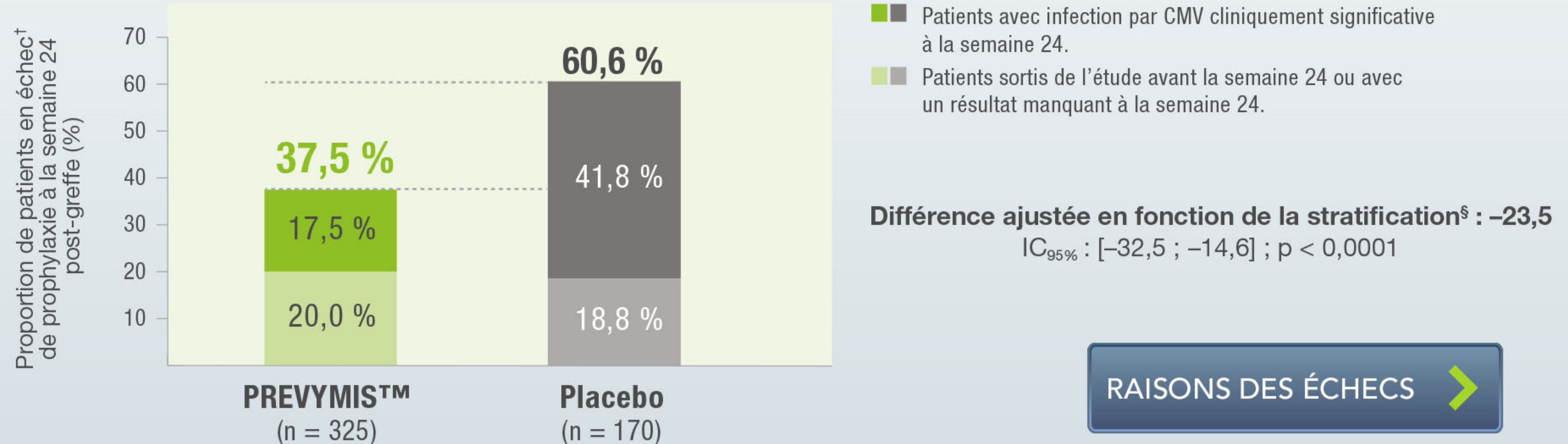
Une diminution cliniquement significative du nombre de réactivation par CMV démontrée par PREVYMIS™ versus placebo⁽¹⁻³⁾

PREVYMIS™
(letermovir)

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

Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†] sur la population en ITT

Semaine 24 post-greffe



* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

[†] L'approche "Non-Completer=Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

[§] 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 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 ≤ 0,0249 a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.

CMV : Cytomégalovirus ; **ITT** : Intention de Traiter.

RAISONS DES ÉCHECS⁽¹⁻³⁾

Raisons des échecs, n (%) [‡]	PREVYMIS™ (n = 325)	Placebo (n = 170)
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)
Effets indésirables	6 (1,8)	1 (0,6)
Décès	28 (8,6)	11 (6,5)
Perdus de vue	1 (0,3)	3 (1,8)
Décision médicale	3 (0,9)	3 (1,8)
Retrait de consentement	18 (5,5)	9 (5,3)
Donnée manquante à S24	9 (2,8)	5 (2,9)

CMV : Cytomégalovirus ; **PET** : Traitement préemptif.

[‡] Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre indiqué.

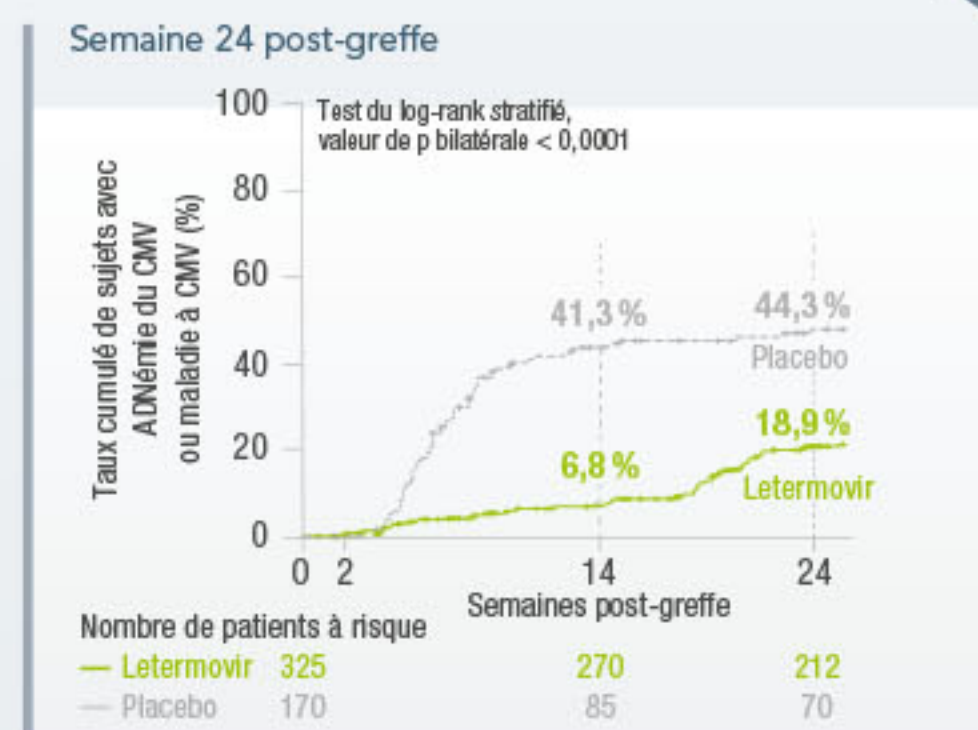
Une valeur de p unilatérale $\leq 0,0249$ a été utilisée pour déterminer la significativité statistique.

CMV : Cytomégalovirus ; **ITT** : Intention de Traiter.

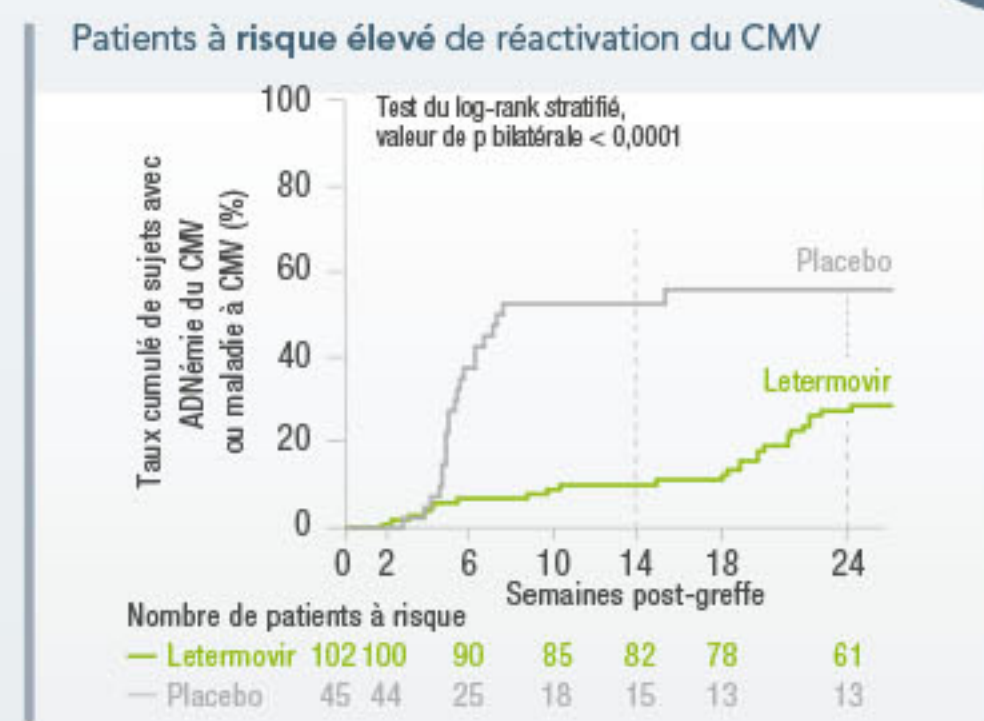
Allongement cliniquement significatif du délai de survenue d'une réactivation par CMV vs placebo



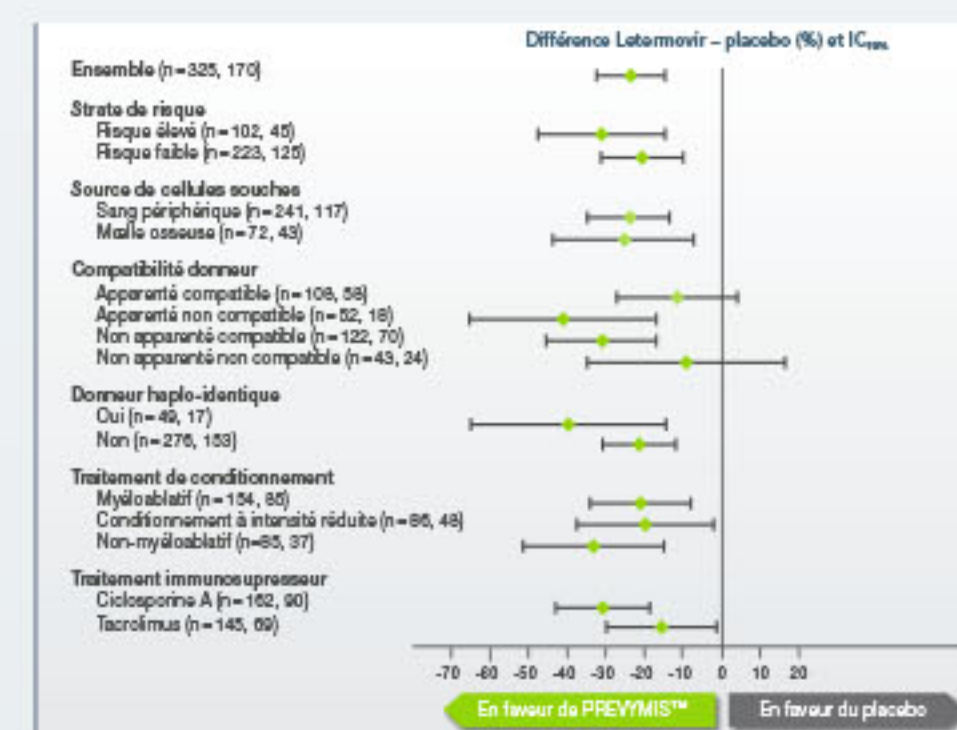
Délai d'initiation d'un PET anti-CMV ou de survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la semaine 24 post-greffe chez les receveurs de GCSH (1,2)



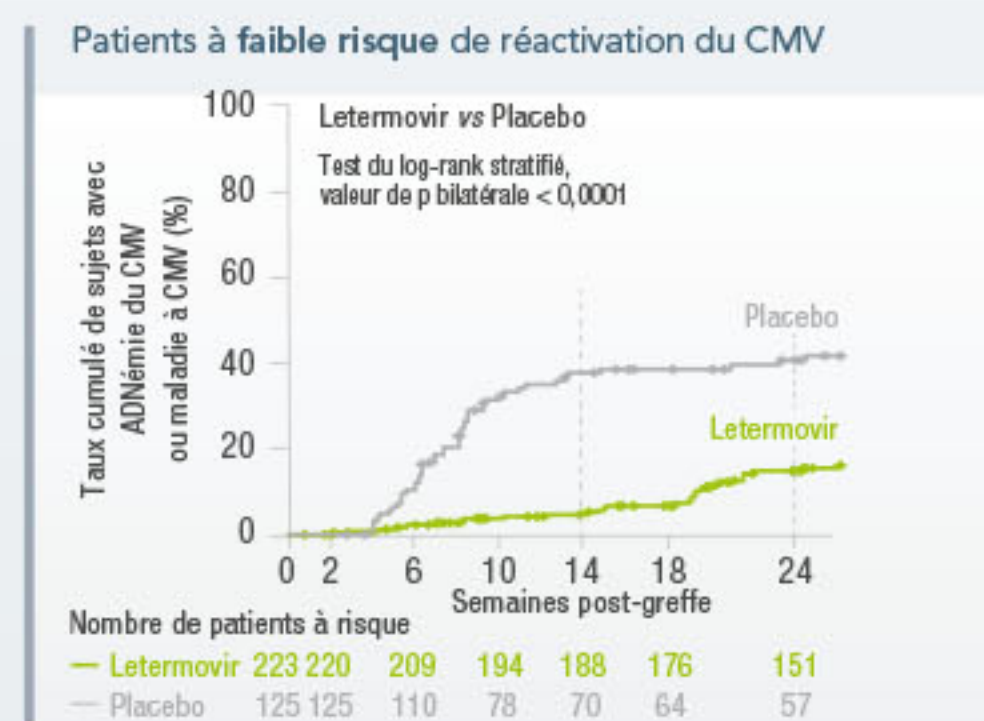
Délai d'initiation d'un PET anti-CMV ou de survenue d'une maladie à CMV d'un organe cible jusqu'à la semaine 24 post-greffe chez les receveurs de GCSH à haut risque (1,2)



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-greffe, par sous-groupes sélectionnés (1)



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 à bas risque (1,2)



DÉFINITION DU RISQUE ➔

CMV : Cytomégalovirus ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; PET : Traitement préemptif.

RISQUE DE RÉACTIVATION ^(1,4)HAUT
RISQUE**Défini par au moins 1 des critères suivants :**

- Donneur HLA apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois *loci* suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -DR.
- Donneur haplo-identique.
- Donneur non apparenté avec au moins une incompatibilité sur l'un des 4 *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 (GHVD) de Grade 2 ou plus, nécessitant des corticoïdes systémiques.

BAS
RISQUE**Défini :**

- Lorsqu'aucun des critères précédents n'est présent.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

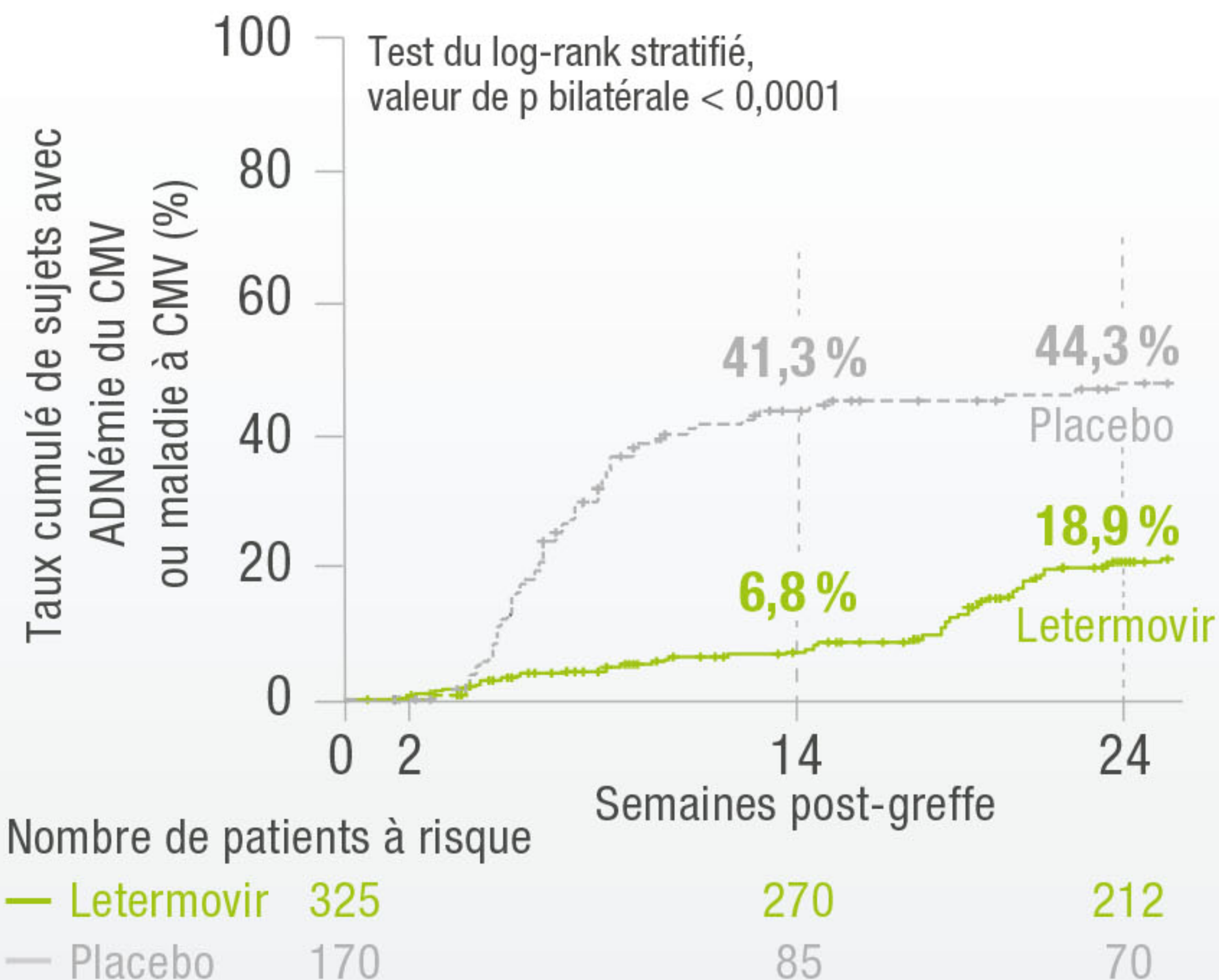
DEFINITION DU RISQUE

CMV : Cytomégalovirus ; GSCH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; PET : Traitement préemptif.

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^(1,4)



Semaine 24 post-greffe



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^(1,2)

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

Les facteurs liés à une ADNémie du CMV après la semaine 14 post-greffe 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 du donneur négatif au CMV.

Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†]

* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

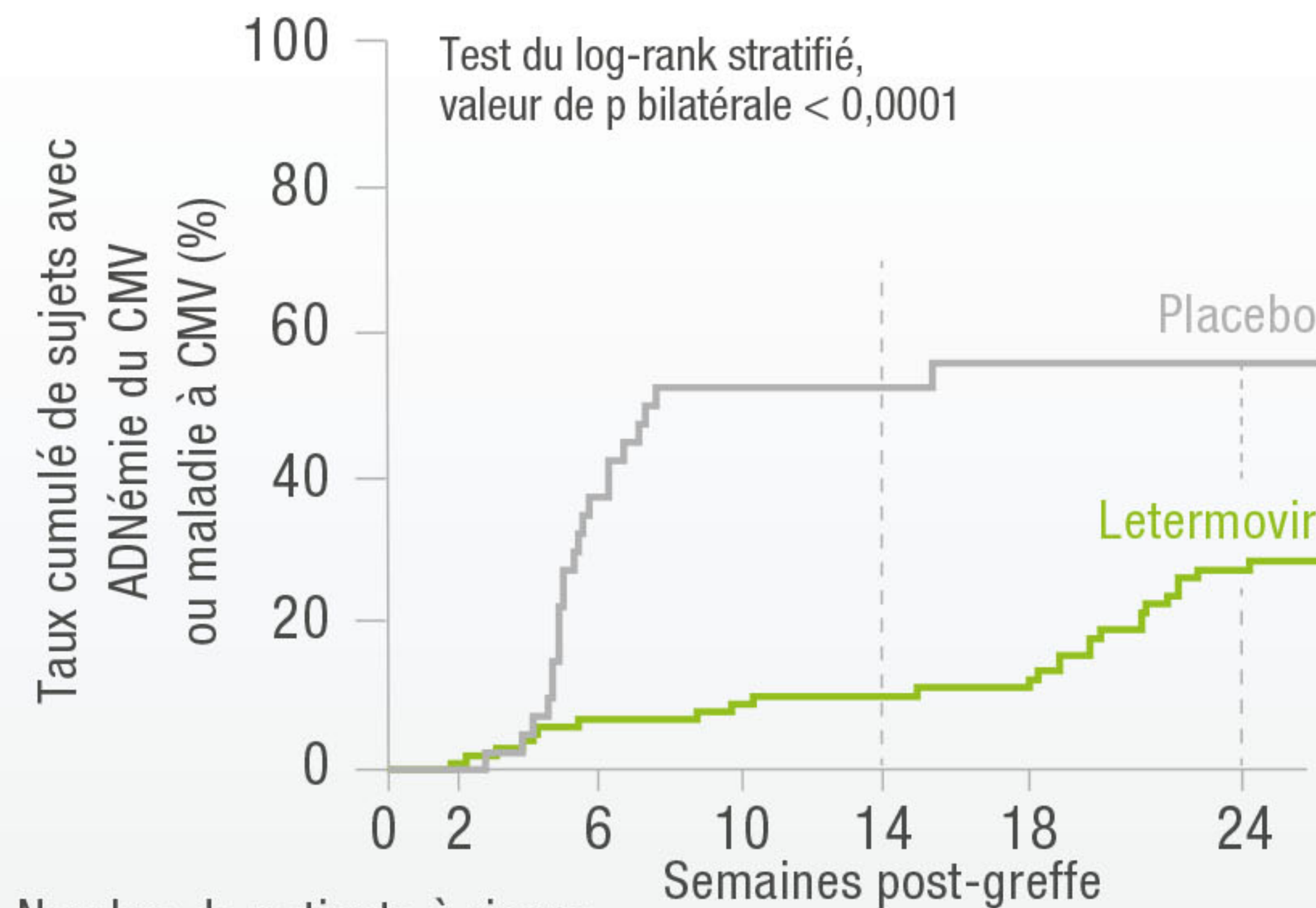
[†] L'approche "Non-Completer = Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus ; **GCSH** : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **GVHD** : Graft-Versus-Host-Disease ; **PET** : Traitement préemptif.

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 À HAUT RISQUE^(1,4)



Patients à risque élevé de réactivation du CMV



Nombre de patients à risque		0	2	6	10	14	18	24
— Letermovir	102	100	90	85	82	78	61	
— Placebo	45	44	25	18	15	13	13	

Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†]

* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

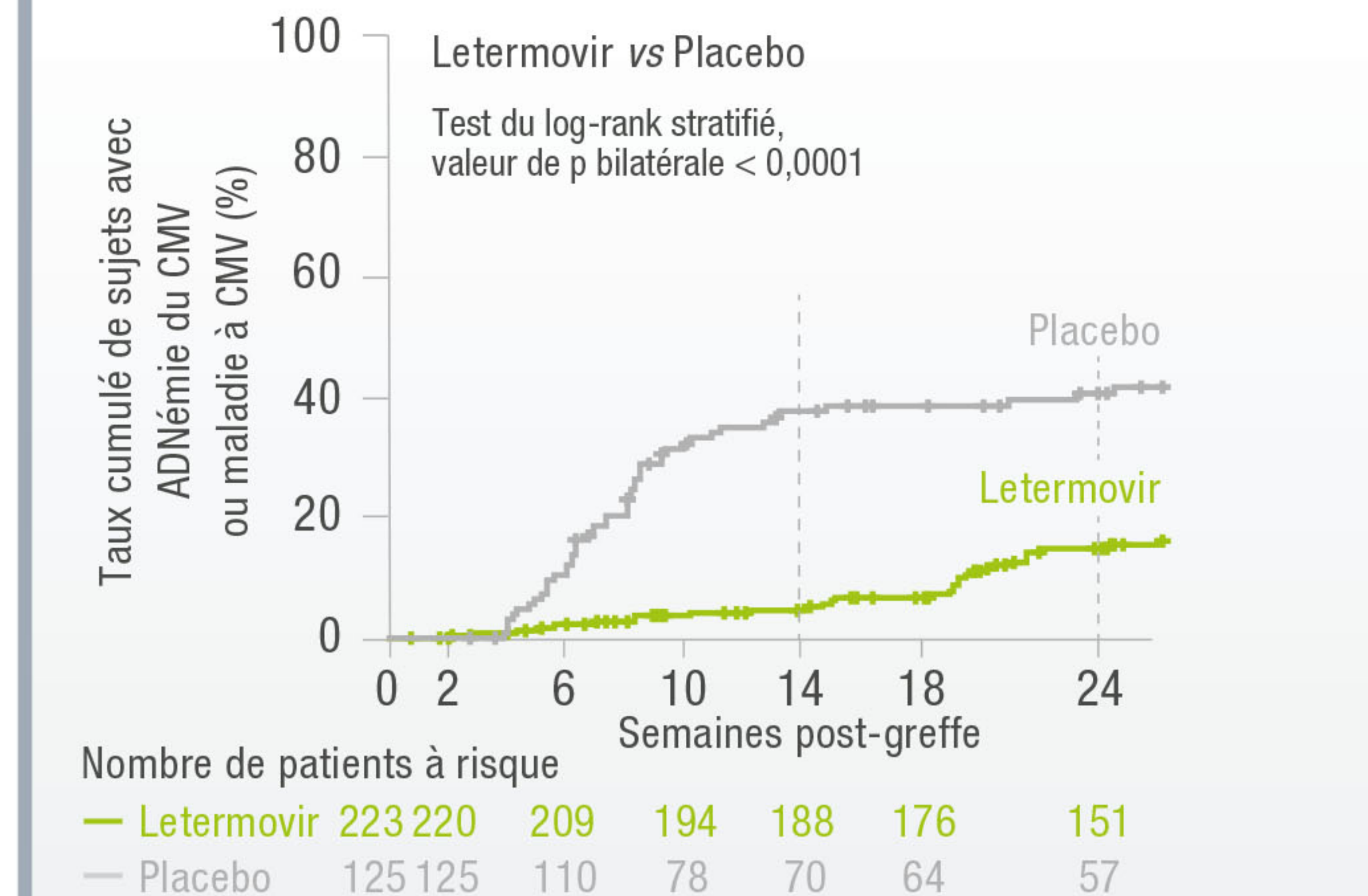
[†] L'approche "Non-Completer = Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus ; **GCSH** : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **PET** : Traitement préemptif.

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 À BAS RISQUE^(1,4)



Patients à faible risque de réactivation du CMV



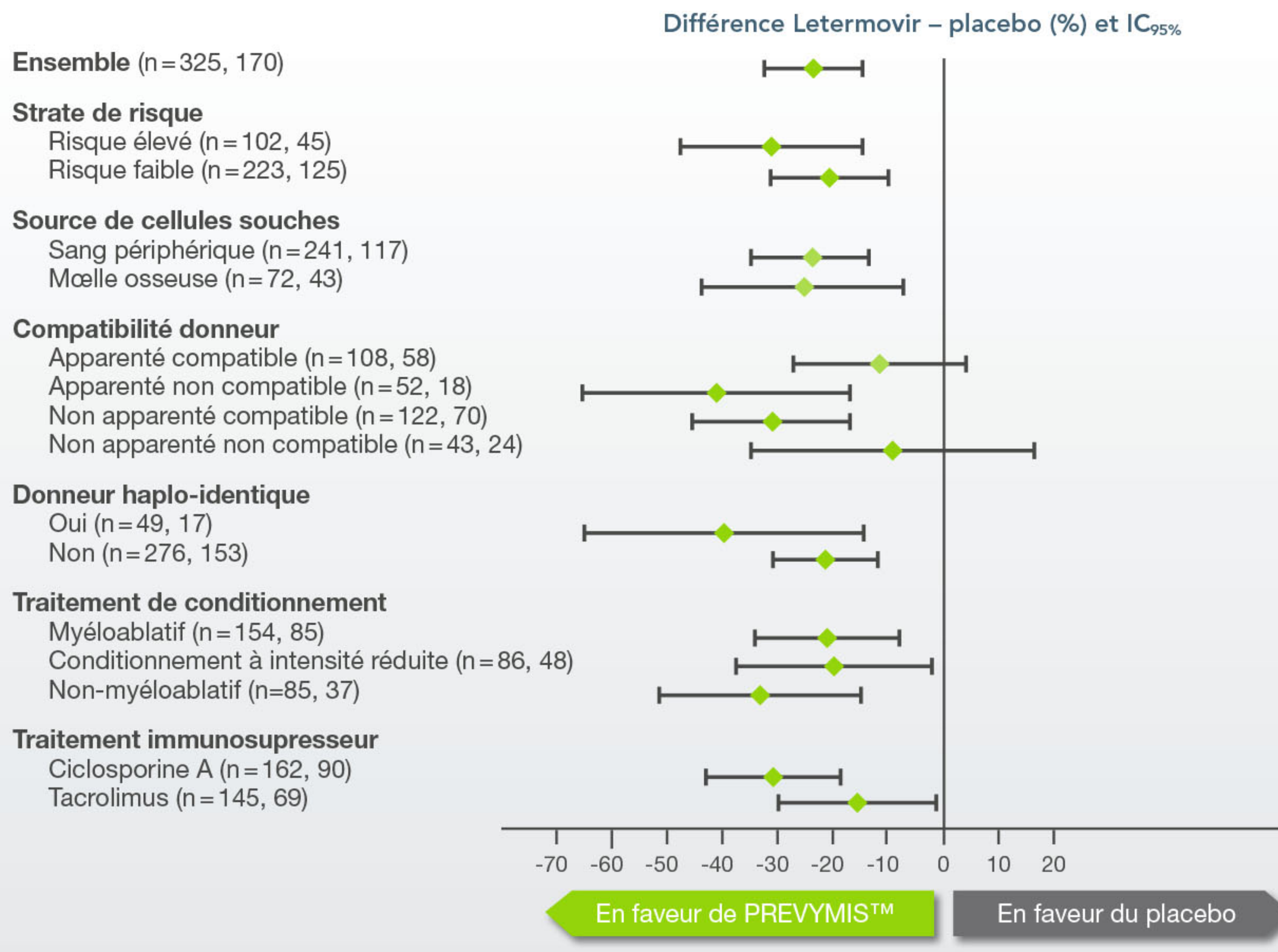
Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†]

* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

[†] L'approche "Non-Completer = Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus ; **GCSH** : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **PET** : Traitement préemptif.

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-GREFFE, PAR SOUS-GROUPES SÉLECTIONNÉS ⁽¹⁾



Analyses d'efficacité en FAS (Full Set Analysis)* avec une approche NC = F (Non Completer = Failure)[†]

* FAS : population totale d'analyse. L'analyse en FAS inclut les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude, et exclut les patients présentant un ADN du CMV détectable à l'inclusion.

[†] L'approche "Non-Completer = Failure" (NC=F) utilisée dans l'analyse considérait comme des échecs : les patients qui sortaient de l'étude avant la semaine 24 post-greffe et les patients qui avaient un résultat manquant à la semaine 24 post-greffe.

CMV : Cytomégalovirus ; **PET** : Traitement préemptif.

Profil de tolérance dans l'étude ^(1,2,4)

- L'évaluation de la sécurité de PREVYMIS™ a reposé sur cette étude clinique de phase III chez les receveurs d'une GCSH traités par PREVYMIS™ ou par placebo jusqu'à la semaine 14 post-greffe et ayant fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la semaine 24 post-greffe.
- Tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude ont été inclus dans les analyses de tolérance.
- Parmi les patients randomisés, 71 % des patients du groupe PREVYMIS™ et 41,2 % du groupe placebo ont complété l'étude jusqu'à la semaine 14 post-greffe.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables de PREVYMIS™, se rapporter à la Tolérance Générale.

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

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.

PREVYMIS™
(letermovir)

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



Profil de tolérance dans l'étude (1,2,4)



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

Évènements rapportés chez $\geq 10\%$ des patients jusqu'à la semaine 16 post-greffe

Le suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 24 post-greffe

Évènements indésirables n (%)	PREVYMIS™ (n = 373)	Placebo (n = 192)
Tous évènements	365 (97,9)	192 (100)
GVHD	146 (39,1)	74 (38,5)
Diarrhée	97 (26,0)	47 (24,5)
Nausées	99 (26,5)	45 (23,4)
Fièvre	77 (20,6)	43 (22,4)
Rash	76 (20,4)	41 (21,4)
Vomissements	69 (18,5)	26 (13,5)
Toux	53 (14,2)	20 (10,4)
Œdème périphérique	54 (14,5)	18 (9,4)
Fatigue	50 (13,4)	21 (10,9)
Inflammation des muqueuses	46 (12,3)	24 (12,5)
Céphalées	52 (13,9)	18 (9,4)
Douleur abdominale	44 (11,8)	18 (9,4)
Insuffisance rénale aiguë	36 (9,7)	25 (13,0)
Baisse de l'appétit	38 (10,2)	22 (11,5)
Hypertension	31 (8,3)	21 (10,9)
Constipation	27 (7,2)	20 (10,4)

	PREVYMIS™ (n = 373) n (%)	Placebo (n = 192) n (%)
EI	365 (97,9)	192 (100,0)
EI lié au traitement	63 (16,9)	23 (12,0)
EI grave	165 (44,2)	90 (46,9)
EI grave lié au traitement	3 (0,8)	3 (1,6)
EI conduisant au décès	38 (10,2)	17 (8,9)
Décès pour EI lié au traitement	0 (0,0)	0 (0,0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	72 (19,3)	98 (51,0)
EI lié au traitement et conduisant à son arrêt	18 (4,8)	7 (3,6)

Pour plus d'informations sur les effets indésirables de PREVYMIS™, se rapporter à la Tolérance Générale.

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

GVHD : Graft-Versus-Host-Disease



Une galénique adaptée aux besoins du patient

PREVYMIS™
(letermovir)

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

VOIE ORALE

VOIE IV

INITIATION

PRÉPARATION
VOIE IV

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

POPULATIONS
PARTICULIÈRES



Voie orale

Comprimés pelliculés.

PREVYMIS™
(letermovir)

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



Cette image est proposée
à titre indicatif et n'est pas
à taille réelle.

Posologie recommandée :

- 480 mg, 1 fois/jour voie orale
- Ajustée à 240 mg en cas de co-administration avec la ciclosporine
- 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.

Dosages disponibles :

- Comprimé de 240 mg
- Comprimé de 480 mg

POPULATIONS
PARTICULIÈRES



Voie intraveineuse (IV)

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV).

PREVYMIS™
(letermovir)

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



Cette image est proposée à titre indicatif et n'est pas à taille réelle.

Posologie recommandée :

- 480 mg, 1 fois/jour voie en perfusion intraveineuse
- Ajustée à 240 mg en cas de co-administration avec la ciclosporine
- 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.

Dosages disponibles :

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

Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP, également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

POPULATIONS PARTICULIÈRES



POPULATIONS PARTICULIÈRES



Sujets âgés

- Aucun ajustement posologique.



Insuffisance hépatique

- Légère (*Child-Pugh* Classe A) à modérée (*Child-Pugh* Classe B) : aucun ajustement posologique.
- Sévère : PREVYMIS™ n'est pas recommandé.



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.



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.



Population pédiatrique (< 18 ans)

- Sécurité et efficacité de PREVYMIS™ non établies.
- Aucune donnée n'est disponible.

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).

PREVYMIS™
(letermovir)

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



Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP,
également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

POPULATIONS
PARTICULIÈRES





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 contient 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™.

Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP, également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Dilution de la solution pour perfusion avec poches

- 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 préremplie 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 letermovir 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 dans le flacon ou dans la solution diluée.

Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP, également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



- **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.

Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP, également disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Initiation du traitement PREVYMIS™

PREVYMIS™ doit être initié après une GCSH.

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

PREVYMIS™ peut être débuté le jour de la greffe, et au plus tard 28 jours post-greffe.

PREVYMIS™ peut être débuté avant ou après la prise de la greffe.

La prophylaxie par PREVYMIS™ doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-greffe.



PREVYMIS™
(letermovir)

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

La sécurité et l'efficacité de PREVYMIS™ pendant plus de 100 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques. Une prophylaxie par PREVYMIS™ 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 PREVYMIS™ 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 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.

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

CMV : Cytomégalovirus ;

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.

POPULATIONS
PARTICULIÈRES



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.

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 débiter 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.



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.⁽⁵⁾

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.

CMV : Cytomégalovirus ; ECIL : European Conference on Infections in Leukaemia ; ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques



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.

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.



La SFGM-TC propose de nouvelles recommandations⁽⁶⁾ :

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 ; ECIL : European Conference on Infections in Leukaemia ; ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques



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.



MISE EN GARDE
ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

EXCIPIENTS
À EFFET NOTOIRES

MÉDICAMENTS
COMPATIBLES

POCHES INTRAVEINEUSES ET MATÉRIAUX
DES SETS DE PERFUSION COMPATIBLES

INCOMPATIBILITÉS

INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES

FERTILITÉ, GROSSESSE
ET ALLAITEMENT

EFFETS INDÉSIRABLES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION
ET DE DÉLIVRANCE

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

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 : arrêt de 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 suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du **voriconazole**.

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

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI



- 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,
- Dyndrome 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.

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

Contre-indications

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).

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

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

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 « INCOMPATIBILITES »).

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

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 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.

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

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

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 « MEDICAMENTS 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.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Effets de PREVYMIS™ sur d'autres médicaments

PREVYMIS™ peut provoquer des **augmentations** des concentrations plasmatiques des médicaments :

- 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.**

Des informations détaillées sont présentées dans le tableau des interactions.

PREVYMIS™ peut entraîner des doses **inférieures** aux seuils thérapeutiques de :

- 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 PREVYMIS™

Risque d'exposition subthérapeutique au letermovir (seul ou associé à la ciclosporine) si :

- Traitement concomitant avec des inducteurs modérés (**thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, éfavirenz, étravirine**) et puissants (**rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), rifabutine, phénobarbital**).

Diminution des concentrations plasmatiques du letermovir si co-administration continue de rifampicine.

Prudence si ajout du letermovir associé à la ciclosporine, à :

- **Gemfibrozil, érythromycine, clarithromycine, atazanavir, siméprévir** (exemples d'inhibiteurs des OATP1B1/3).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Utilisation concomitante contre-indiquée



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



Utilisation concomitante possible

† = Diminution, = augmentation = Pas de modification cliniquement pertinente

Utilisation concomitante possible

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

Utilisation concomitante contre-indiquée

Attendu : interaction non étudiée

Traitement concomitant	Effet sur la concentration plasmatique [†]	Recommandations concernant la co-administration avec PREVYMIS™	En résumé
Antibiotiques			
<u>Nafcilline</u>	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.	 Non recommandé
Antifongiques			
<u>Fluconazole</u>	Attendu : 	Pas d'ajustement posologique requis.	

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES








	EFFETS ATTENDUS	RECOMMANDATIONS	
Antifongiques			
<u>Fluconazole</u>	Attendu : Fluconazole Letermovir	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)	 Itraconazole Letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Posaconazole</u> [†] (300 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	 Posaconazole	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Voriconazole</u> [†] (200 mg deux fois par jour)/ letermovir (480 mg par jour)	Attendu : 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			
<u>Rifabutine</u>	Attendu : 	La rifabutine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.	

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES












Antimycobactériens			
<u>Rifabutine</u>	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>
<u>Rifampicine</u> (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)	Attendu :  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>
	Attendu :  Letermovir		

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



(600 mg une fois par jour par voie orale (24 heures après la rifampicine)) / letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	Attendu :  Letermovir		
Antipsychotiques			
<u>Thioridazine</u>	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			
<u>Bosentan</u>	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			
<u>Aciclovir[†]</u> (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	 Aciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Valaciclovir</u>	Attendu : 	Pas d'ajustement posologique requis.	

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES










Antiviraux			
<u>Aciclovir</u> [†] (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	 Aciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Valaciclovir</u>	Attendu : Valaciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.	

Produits à base de plantes			
<u>Millepertuis</u> (<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			
<u>Éfavirenz</u>	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 plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents et rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



<p><u>Étravirine,</u> <u>névirapine,</u> <u>ritonavir,</u> <u>lopinavir</u></p>	<p>Attendu :  Letermovir</p>	<p>L'étravirine, la névirapine, le ritonavir et le lopinavir peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir.</p>	<p> <i>Non recommandé</i></p>
<p>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</p>			
<p><u>Atorvastatine[†]</u> <i>(20 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)</i></p> <p>Et si association Letermovir/ ciclosporine</p>	<p> Atorvastatine</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™#.</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>	<p> <i>Surveillance particulière</i></p> <p></p>
<p><u>Simvastatine,</u> <u>Pitavastatine,</u> <u>Rosuvastatine</u></p> <p>Et si association</p>	<p>Attendu :  Concentrations des inhibiteurs de la HMG-CoA</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> <i>Non recommandé</i></p>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES









Et si association Letermovir/ ciclosporine	de la HMG-CoA réductase	avec PREVYMIS™ SEUL. Lorsque PREVYMIS™ est co-administré avec la ciclosporine , l'utilisation de ces statines est contre-indiquée .	<i>recommande</i>
<u>Fluvastatine,</u> <u>Pravastatine</u>	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.	 <i>Surveillance particulière</i> <i>Non recommandé</i>
Immunosuppresseurs			
<u>Ciclosporine</u> (50 mg dose unique)/ letermovir (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#.	
<u>Ciclosporine</u> (200 mg dose unique)/letermovir (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	 <i>Surveillance particulière</i>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES











(240 mg par jour)	Letermovir	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#.	<i>particulière</i>
<u>Mycophénolate mofétil</u> 1 g dose unique)/ letermovir (480 mg par jour)	 Acide mycophénolique  Letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Sirolimus</u> [†] (2 mg dose unique)/ letermovir (480 mg par jour) Et si association Letermovir/ ciclosporine	 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	 <i>Surveillance particulière</i>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES








		Lorsque PREVYMIS™ est co-administré avec la ciclosporine , l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec PREVYMIS™ seul.	
<u>Tacrolimus</u> (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>
<u>Tacrolimus</u> (5 mg dose unique)/ letermovir (80 mg deux fois par jour)	 Letermovir		
Contraceptifs oraux			
<u>Éthinylestradiol (EE)</u> (0,03 mg)/ <u>lévonorgestrel (LNG)</u> # (0,15 mg) dose unique/letermovir (480 mg par jour)	 EE  LNG	Pas d'ajustement posologique requis.	
<u>Autres contraceptifs stéroïdiens oraux agissant par voie systémique</u>	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			

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES










Médicaments antidiabétiques			
<p><u>Répaglinide</u></p> <p>Et si association Letermovir/ ciclosporine</p>	<p>Attendu :  ou  Concentrations du Répaglinide</p>	<p>Le letermovir peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du répaglinide. (L'effet net est inconnu). L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.</p> <p>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#.</p>	<p> <i>Non recommandé</i></p>
<p><u>Glyburide</u></p> <p>Et si association Letermovir/ ciclosporine</p>	<p>Attendu :  Concentrations du Glyburide</p>	<p>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.</p> <p>Lorsque PREVYMIS™ est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du glyburide pour des recommandations particulières de dose.</p>	<p> <i>Surveillance particulière</i></p>
Médicaments antiépileptiques (voir aussi texte général)			
<p><u>Carbamazépine</u></p>	<p>Attendu :</p>	<p>La carbamazépine ou le phénobarbital ne ut</p>	

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES









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>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES





<p><u>Dabigatran</u></p> <p>Et si association Letermovir/ ciclosporine</p>	<p>Attendu :  Concentrations de Dabigatran</p>	<p>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.</p> <p>Lorsque PREVYMIS™ est co-administré avec la ciclosporine, le dabigatran est contre-indiqué.</p>	<p> <i>À éviter</i></p> <p></p>
<p>Sédatifs</p>			
<p><u>Midazolam</u> (1 mg IV dose unique)/letermovir (240 mg par voie orale une fois par jour)</p> <p><u>Midazolam</u> (2 mg par voie orale dose unique)/letermovir (240 mg une fois par jour par voie orale)</p>	<p>Attendu :  Concentrations du Midazolam</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#.</p> <p>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>	<p> <i>Surveillance particulière</i></p>
<p>Agonistes des opiacés</p>			
<p>Exemples : <u>Alfentanil</u>, <u>Fentanyl</u></p>	<p>Attendu :  Concentrations des opiacés</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 CYP2A peut être</p>	

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES













Agonistes des opiacés			
<p>Exemples : <u>Alfentanil,</u> <u>Fentanyl</u></p> <p>Et si association Letermovir/ ciclosporine</p>	<p>Attendu :  Concentrations des opiacés métabolisés par le 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#.</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.</p>	<p> <i>Surveillance particulière</i></p>
Médicaments anti-arythmiques			
<p><u>Amiodarone</u></p>	<p>Attendu :  Concentrations d'Amiodarone</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</p>	<p> <i>Surveillance particulière</i></p>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES











		être réalisée lors de l'administration concomitante de l'amiodarone avec PREVYMIS™#.	<i>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 	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être	 <i>Surveillance</i>

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



<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>
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>

* 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.

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

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.



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™.

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



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.

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 suspect.

- **Les + fréquents** : 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 plus fréquents** 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

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

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.



CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



PREVYMIS™ Comprimés pelliculés :

- Liste I
- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect.

PREVYMIS™ Solution à diluer pour perfusion :

- Liste I
- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Agréé Collect.

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

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





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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit PREVYMIS™.
2. Avis de la Commission de Transparence sur le produit PREVYMIS™ du 05/09/2018.3.
3. PREVYMIS™ : EPAR Public Assessment Report – 17/01/2018. <http://www.ema.europa.eu>
4. Marty *et al.* Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017 ; 377:2433-44.
5. 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.
6. 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, <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.09.002>.



Une **efficacité démontrée dans l'étude à S24** quel que soit le niveau de risque de réactivation du CMV ^(1,4)

Un **profil de tolérance** globalement favorable du letermovir ^(1,2,4)

Une **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 interchangeableables ⁽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)



PREVYMIS™
(letermovir)

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



Une **efficacité démontrée dans l'étude à S24** quel que soit le niveau de risque de réactivation du CMV ^(1,4)

Un **profil de tolérance** globalement favorable du letermovir ^(1,2,4)

Une **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 interchangeable ⁽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)



PREVYMIS™
(letermovir)

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

