

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de letermovir.

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 480 mg de letermovir.

Excipients à effet notoire

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

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

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 15 kg qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le letermovir est également disponible sous forme de granulés en sachet (20 mg et 120 mg) et sous forme de solution à diluer pour perfusion (240 mg et 480 mg).

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, granulés en sachet et solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg lors d'un passage d'une formulation orale à une formulation intraveineuse. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de letermovir en solution à diluer pour perfusion pour les informations d'administration.

GCSH

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

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg qui sont receveurs de GCSH

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 480 mg ou de deux comprimés de 240 mg.

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

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

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

Patients pédiatriques pesant au moins 15 kg et moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

La dose recommandée de letermovir est de 240 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 240 mg (voir également rubrique 5.2).

Pour les patients pédiatriques ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant au moins 15 kg et moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 120 mg une fois par jour (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2). Pour les patients nécessitant une

dose de 120 mg, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

- Si la ciclosporine est initiée après le début du traitement par le letermovir, la dose suivante de letermovir doit être réduite à 120 mg une fois par jour.
- Si la ciclosporine est arrêtée après le début du traitement par le letermovir, la dose suivante de letermovir doit être augmentée à 240 mg une fois par jour.
- Si l'administration de ciclosporine est temporairement interrompue en raison de concentrations élevées de ciclosporine, aucun ajustement posologique du letermovir n'est nécessaire.

Greffe rénale

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 480 mg ou de deux comprimés de 240 mg.

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

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

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

En cas d'oubli d'une dose

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique du letermovir n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST) dialysés ou non

dialysés. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été démontrées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Mode d'administration

Administration par voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier et peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit pas être divisé, écrasé ou croqué car ces modalités d'administration n'ont pas été étudiées.

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

Lorsque le letermovir est associé à la ciclosporine :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

Le letermovir doit être utilisé avec prudence avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite (par ex. alfentanil, fentanyl et quinidine), car l'administration

concomitante peut entraîner des élévations des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A. Une surveillance étroite et/ou un ajustement posologique des substrats du CYP3A co-administrés est recommandé (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Excipients

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

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

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

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

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

Effets d'autres médicaments sur le letermovir

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

Inducteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments ou transporteurs

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

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

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

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

Inhibiteurs des OATP1B1 ou 3

L'administration concomitante du letermovir avec des médicaments inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner des concentrations plasmatiques augmentées de letermovir. Si le letermovir est administré simultanément à la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3), la dose recommandée du letermovir est de 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir Tableau 1 et rubriques 4.2 et 5.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine chez des patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, la dose doit être diminuée (voir rubriques 4.2 et 5.2). La prudence est conseillée lorsque d'autres inhibiteurs des OATP1B1/3 sont ajoutés au letermovir associé à la ciclosporine.

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

Inhibiteurs de la P-gp/BCRP

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

Effet du letermovir sur d'autres médicaments

Médicaments principalement éliminés par métabolisme ou influencés par transport actif

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

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

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

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

Médicaments métabolisés par le CYP3A

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

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

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

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

Médicaments transportés par les OATP1B1/3

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

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

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

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP2C19

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

- La warfarine, le voriconazole, le diazépam, le lansoprazole, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, la tilidine, le tolbutamide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 1).

Il est attendu que l'effet du letermovir par voie orale sans ciclosporine soit moins prononcé que celui du letermovir par voie intraveineuse avec ou sans ciclosporine, ou celui du letermovir par voie orale avec ciclosporine. Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat du CYP2C9 ou CYP2C19. Voir également les informations générales ci-dessus sur l'induction concernant les durées de cette interaction.

Médicaments métabolisés par le CYP2C8

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

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

Médicaments transportés par la P-gp dans les intestins

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

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

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

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

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

Médicaments transportés par le transporteur rénal OAT3

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

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

Informations générales

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

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

Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments. Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions

cliniquement pertinentes. Voir également le texte général ci-dessus sur les interactions médicamenteuses.

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

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

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

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

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

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
ciclosporine (200 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97 ; 2,26) C_{max} 1,48 (1,33 ; 1,65) (inhibition des OATP1B1/3)	5.1) et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine chez des patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, la dose doit être réduite (voir rubrique 4.2). 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 letermovir et à l'arrêt de letermovir, et la dose de ciclosporine doit être ajustée en conséquence[#].
mycophénolate mofétil (1 g dose unique) /letermovir (480 mg par jour)	↔ acide mycophénolique ASC 1,08 (0,97 ; 1,20) C_{max} 0,96 (0,82 ; 1,12) ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04 ; 1,32) C_{max} 1,11 (0,92 ; 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis.
sirolimus [‡] (2 mg dose unique) / letermovir (480 mg par jour)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01 ; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48 ; 3,06) (inhibition du CYP3A) Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Les concentrations du sirolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de letermovir et à l'arrêt de letermovir, 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 le letermovir. Lorsque le letermovir 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 le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec le letermovir seul.

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

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

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

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats femelles. Une toxicité testiculaire irréversible et une altération de la fertilité ont été observées chez les rats mâles, mais pas chez les souris mâles ni chez les singes mâles (voir rubrique 5.3).

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

GCSH

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

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

Greffe rénale

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec le letermovir

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

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi du letermovir chez les patients pédiatriques de la naissance jusqu'à 18 ans a reposé sur un essai clinique de phase 2b (P030). Dans P030, 63 receveurs de GCSH ont été traités avec le letermovir jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Leur répartition par âge était la suivante : 28 adolescents, 14 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans, 13 âgés de 2 à moins de 7 ans, et 8 de moins de 2 ans (dont 5 de moins de 1 an). Les effets indésirables étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques du letermovir chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale

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

Résistance virale

En culture cellulaire

Les gènes UL51, UL56 et UL89 du CMV codent des sous-unités de l'ADN terminase du CMV. Des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été confirmés en culture cellulaire. Les valeurs de CE_{50} pour des mutants CMV recombinants exprimant les substitutions de pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) et pUL89 (N320H, D344E) étaient 1,6 à < 10 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; ces substitutions ne sont probablement pas cliniquement pertinentes. Les valeurs de CE_{50} pour des mutants CMV recombinants exprimant la substitution A95V de pUL51 ou les substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D,

E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S et R369T de pUL56 étaient 10 à 9 300 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; certaines de ces substitutions ont été observées chez des patients ayant présenté un échec de la prophylaxie dans les essais cliniques (voir ci-dessous).

Dans les essais cliniques

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

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

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

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

Lors d'un essai de phase 2b (P030), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des UL51, UL56 et UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 10 patients pédiatriques traités par letermovir lors d'une visite d'évaluation de l'infection à CMV. Un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients. Un patient avait la substitution R369S et l'autre patient avait la substitution C325W.

Résistance croisée

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

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du letermovir sur l'intervalle QTc à des doses allant jusqu'à 960 mg administrés par voie intraveineuse a été évalué dans une étude QT dédiée, randomisée, en dose unique, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine 400 mg par voie orale), en cross-over de quatre périodes,

menée chez 38 sujets sains adultes. Le letermovir ne provoque pas d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc après l'administration d'une dose de 960 mg par voie intraveineuse, correspondant à des concentrations plasmatiques environ 2 fois supérieures à celles de la dose de 480 mg par voie intraveineuse.

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

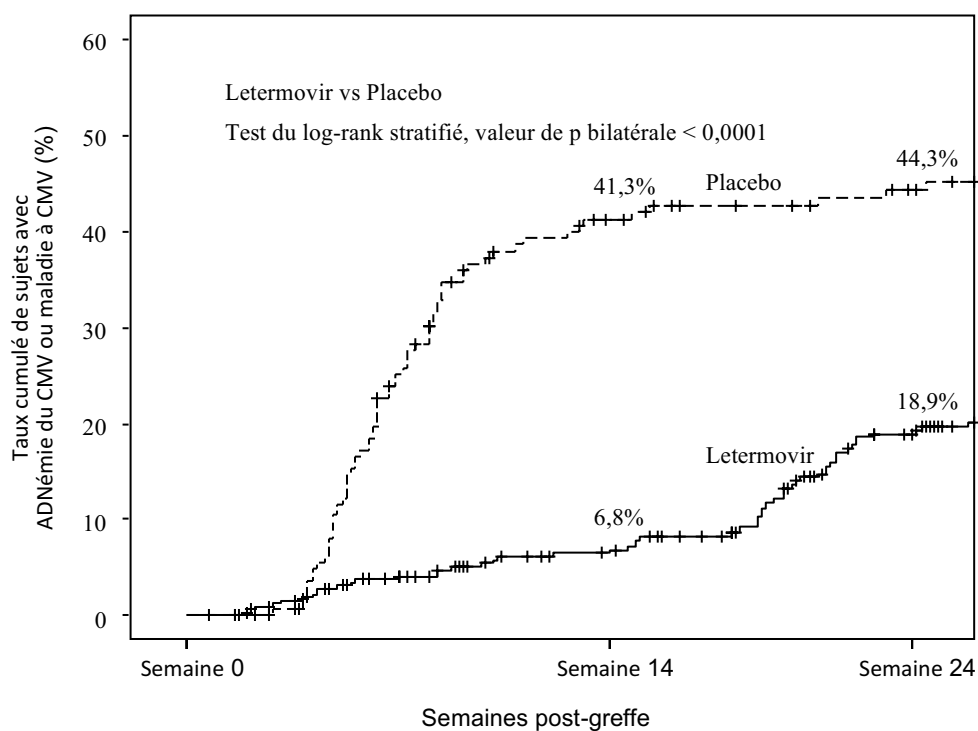
Le letermovir a démontré une efficacité supérieure au placebo dans l'analyse du critère principal, comme le montre le Tableau 3. La différence estimée du traitement de -23,5 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale < 0,0001).

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

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

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

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

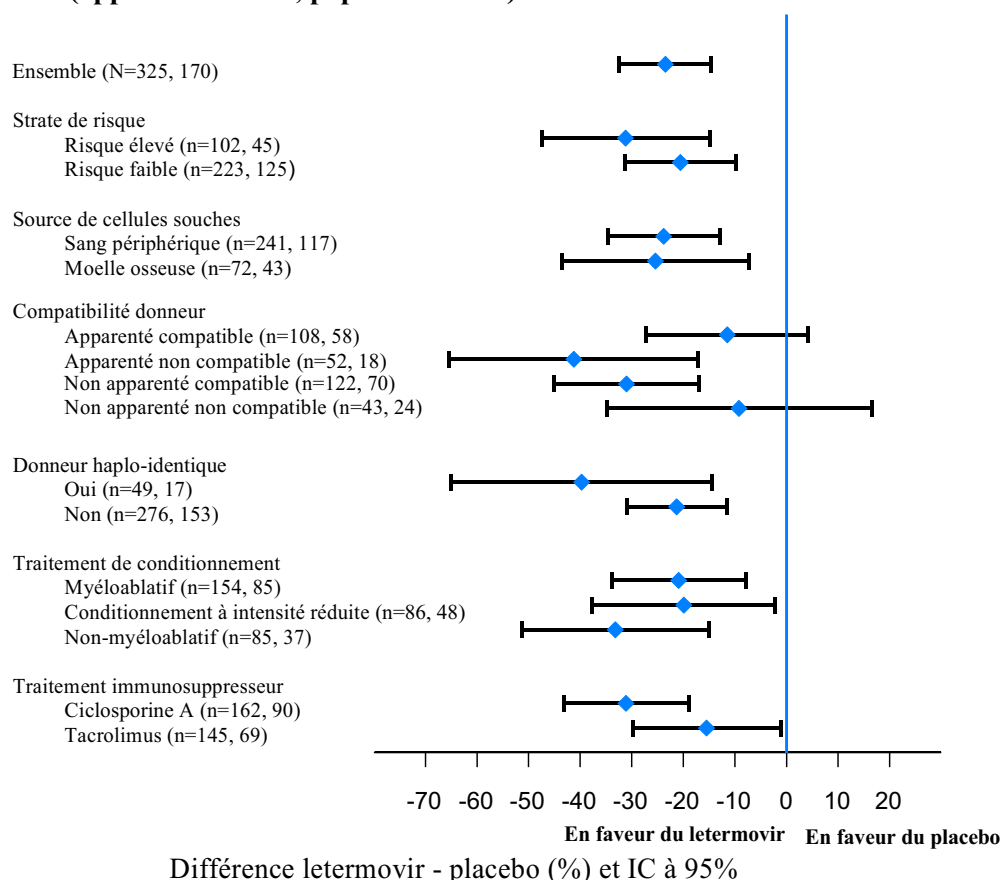


Nombre de patients à risque			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

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

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

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

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

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

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

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

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

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

[†] Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant

l'induction).

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

Population pédiatrique

P030 : receveurs pédiatriques d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Afin d'évaluer la prophylaxie par le letermovir comme stratégie préventive contre l'infection ou la maladie à CMV chez les receveurs pédiatriques de greffe, l'efficacité du letermovir a été évaluée lors d'un essai de phase 2b (P030) multicentrique, ouvert, à un seul bras chez des receveurs pédiatriques d'une GCSH allogénique. Le médicament à l'étude a été initié après la GCSH (Jour 0 - 28 post-GCSH) et poursuivi jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Le médicament à l'étude a été administré soit par voie orale soit par voie intraveineuse ; la dose de letermovir était déterminée en fonction de l'âge, du poids corporel et de la formulation.

Parmi les 63 patients traités, 8 étaient âgés de 0 à moins de 2 ans, 27 étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 28 étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. A l'inclusion, 87 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 67 % recevaient de la ciclosporine, et 27 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (18 %) et l'anémie aplasique (10 %) dans la population globale, ainsi que le déficit immunitaire combiné (37,5 %) et la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (25,0 %) chez les enfants de moins de 2 ans.

Critère secondaire d'efficacité

Les critères d'efficacité de l'étude P030 étaient secondaires et comprenaient l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et jusqu'à la semaine 24 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative était de 7,1 % et 10,7 % jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et la Semaine 24 post-GCSH, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets sains adultes, la pharmacocinétique du letermovir a été caractérisée après administration par voie orale et voie intraveineuse. L'exposition au letermovir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose, aussi bien avec l'administration par voie orale que par voie intraveineuse. Il est probable que le mécanisme soit la saturation/l'auto-inhibition des O1TP1B1/3. La pharmacocinétique du letermovir a également été caractérisée après une administration par voie orale et intraveineuse chez des adultes receveurs de GCSH (voir Tableau 6) et des receveurs pédiatriques de GCSH (voir Tableau 8 et Tableau 9) et après une administration par voie orale chez des adultes receveurs de greffe rénale (voir Tableau 7).

Sujets sains adultes

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

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

Adultes receveurs de GCSH

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

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

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	34 400 (16 900 ; 73 700)
480 mg par voie intraveineuse, pas de ciclosporine	100 000 (65 300 ; 148 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	60 800 (28 700 ; 122 000)
240 mg par voie intraveineuse, avec ciclosporine	70 300 (46 200 ; 106 000)
* Estimations post-hoc populationnelles réalisées à partir de l'analyse PK sur les données de l'étude de phase 3	

Adultes receveurs d'une greffe rénale

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

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

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	62 200 (28 900 ; 145 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	57 700 (26 900 ; 135 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population de phase 3 avec une variabilité interindividuelle. Remarque : la pharmacocinétique du letermovir n'a pas été étudiée après une administration intraveineuse chez des receveurs de greffe rénale ; cependant, l'ASC prévisionnelle après l'administration intraveineuse est similaire à l'ASC prévue par le modèle après l'administration intraveineuse chez les receveurs de GCSH (voir Tableau 6).	

Absorption

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

Effet de la ciclosporine

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

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir recommandée est 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec de la ciclosporine chez les enfants pesant moins de 30 kg, la dose doit être diminuée (voir rubrique 4.2).

Effet des aliments

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 480 mg de letermovir en comprimé avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a eu aucun effet sur l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 30 % des pics de concentration (C_{max}) de letermovir. Les comprimés de letermovir peuvent être administrés par voie orale avec ou sans aliments comme cela a été fait lors des essais cliniques (voir rubrique 4.2).

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 240 mg de letermovir en granulés avec des aliments mous (pudding ou compote de pommes) a entraîné une augmentation d'environ 13 % et 20 % de l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 25 % et 33 % des pics de concentrations (C_{max}) de letermovir. Les granulés de letermovir peuvent être administrés avec des aliments mous, comme cela a été fait dans l'essai pédiatrique (voir rubrique 4.2).

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Excrétion

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

Pharmacocinétiques dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Étude clinique dans une population présentant une insuffisance rénale

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 115 et était de 81 % plus élevée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 31,0 à 56,8 mL/min/1,73 m²) et sévère (DFGe de 11,9 à 28,1 mL/min/1,73 m²) que chez les sujets sains adultes. Les modifications de l'exposition au letermovir en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

Post-greffe rénale (P002)

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

Poids

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

Origine ethnique

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

Sexe

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

L'ASC du letermovir chez les receveurs pédiatriques de GCSH a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données pharmacocinétiques observées lors de l'étude P030 (voir Tableau 8 et Tableau 9). Les expositions des receveurs pédiatriques de GCSH parmi toutes les tranches de poids corporel se situent dans la fourchette des expositions atteintes dans les expositions de référence des adultes receveurs de GCSH (voir Tableau 6).

Tableau 8 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie orale chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie orale, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie orale, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

Tableau 9 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie intraveineuse chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie intraveineuse, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie intraveineuse, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg à moins de 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

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

testiculaire n'a été observée chez la souris et le singe aux doses maximales testées, avec des expositions respectivement jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures aux expositions observées chez l'Homme à la DRH. La pertinence chez l'Homme est inconnue.

Cancérogenèse

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

Mutagenèse

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

Reproduction

Fertilité

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

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

Développement

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)

Povidone (E1201)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion

PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion

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

Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion

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

Chaque mL contient 20 mg de letermovir.

Excipients à effet notoire

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

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

Ce médicament contient 1 800 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par flacon de 240 mg.

Ce médicament contient 3 600 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par flacon de 480 mg.

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile)

Liquide limpide, incolore

pH entre 7 et 8

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le letermovir est également disponible pour administration par voie orale (comprimés pelliculés à 240 mg et à 480 mg, et granulés en sachet à 20 mg et à 120 mg).

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, granulés en sachet et solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement de la dose peut être nécessaire pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, lors du passage entre les formulations orales et intraveineuses. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du letermovir en comprimés pelliculés ou du letermovir granulés en sachet pour les informations d'administration.

GCSH

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

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

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

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

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

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

Patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Les doses recommandées de letermovir pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg sont indiquées dans le Tableau 1 (voir aussi rubrique 5.2). Le letermovir doit être administré une fois par jour.

Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Si le letermovir par voie intraveineuse est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir ne nécessite pas d'ajustement comme indiqué dans le Tableau 1 (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2).

Tableau 1 : Dose recommandée de letermovir solution à diluer pour perfusion sans ou avec ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg

Poids corporel	Dose quotidienne par voie intraveineuse sans ou avec ciclosporine
15 kg à moins de 30 kg	120 mg
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg

Greffe rénale

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs d'une greffe rénale
La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour.

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

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

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

En cas d'oubli d'une dose

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

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

Insuffisance rénale

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

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion contient de l'hydroxypropylbetadex (voir rubriques 4.4 et 5.3). Chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ou les jeunes enfants (âgés de moins de 2 ans) recevant PREVYMIS, une accumulation de l'hydroxypropylbetadex peut survenir. Les taux de créatinine sérique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Population pédiatrique

Si possible, l'administration par voie intraveineuse ne doit pas dépasser 4 semaines.

La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40

kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse uniquement.

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

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

Le letermovir doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse.

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

Lorsque le letermovir est associé à la ciclosporine :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Se reporter au Tableau 2 concernant les mesures de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, incluant des recommandations posologiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Interactions médicamenteuses

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

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

Le letermovir est un inducteur modéré des enzymes et des transporteurs. L'induction peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de certains médicaments métabolisés et transportés (voir rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est donc recommandé pour le voriconazole. L'utilisation concomitante de dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran.

Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par les OATP1B1/3 tels que la plupart des statines (voir rubrique 4.5 et Tableau 2).

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

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

Excipients

Sodium

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

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

Cyclodextrine

Ce médicament contient 300 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par dose de 40 mg.
Ce médicament contient 450 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par dose de 60 mg.
Ce médicament contient 900 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par dose de 120 mg.
Ce médicament contient 1 800 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par dose de 240 mg.
Ce médicament contient 3 600 mg d'hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) par dose de 480 mg.

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

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

- L'exposition plasmatique estimée au letermovir est différente en fonction du schéma posologique utilisé (voir tableau en rubrique 5.2). Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses pour le letermovir dépendront donc du schéma posologique utilisé pour le letermovir et de l'association ou non du letermovir avec la ciclosporine.

- L'association de la ciclosporine et du letermovir peut conduire à des effets plus marqués ou additionnels sur les médicaments concomitants par rapport au letermovir seul (voir Tableau 2).

Effets d'autres médicaments sur le letermovir

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

Inducteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments ou transporteurs

La co-administration de letermovir (avec ou sans ciclosporine) avec des inducteurs puissants et modérés des transporteurs (ex., P-gp) et/ou des enzymes (ex., UGTs) n'est pas recommandée car elle peut conduire à une exposition subthérapeutique au letermovir (voir tableau 2).

- La rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifabutine et le phénobarbital sont des exemples d'inducteurs puissants.

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

L'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp) qui n'est pas cliniquement pertinente, suivie par une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'induction de la P-gp/UGT) avec une co-administration continue de rifampicine (voir tableau 2).

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

Inhibiteurs des OATP1B1 ou 3

L'administration concomitante de letermovir avec des médicaments inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner des concentrations plasmatiques augmentées de letermovir. Si le letermovir est administré simultanément à la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3), la dose recommandée de letermovir est de 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir Tableau 2 et rubriques 4.2 et 5.2). Si le letermovir intraveineux est co-administré avec la ciclosporine chez des patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, aucun ajustement posologique n'est requis (voir Tableau 2 et rubriques 4.2 et 5.2). La prudence est conseillée lorsque d'autres inhibiteurs des OATP1B1/3 sont ajoutés au letermovir associé à la ciclosporine.

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

Inhibiteurs de la P-gp/BCRP

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

Effet du letermovir sur d'autres médicaments

Médicaments principalement éliminés par métabolisme ou influencés par transport actif

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

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

L'effet maximal de l'induction peut être attendu après 10 à 14 jours de traitement par letermovir. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre d'un médicament spécifique affecté aura également une influence sur le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal sur les concentrations plasmatiques.

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

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

Médicaments métabolisés par le CYP3A

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

- Certains immunosuppresseurs (par ex la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase, et l'amiodarone sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2). Le pimozide et les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

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

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

Médicaments transportés par les OATP1B1/3

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

- Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fexofénadine, le répaglinide et le glyburide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2). En comparant les schémas thérapeutiques du letermovir administrés sans ciclosporine, l'effet est plus marqué après administration intraveineuse de letermovir qu'après administration orale.

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

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP2C19

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

- La warfarine, le voriconazole, le diazépam, le lansoprazole, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, la tilidine, le tolbutamide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2).

Il est attendu que l'effet du letermovir par voie orale sans ciclosporine soit moins prononcé que celui du letermovir par voie intraveineuse avec ou sans ciclosporine, ou celui du letermovir par voie orale avec ciclosporine. Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat du CYP2C9 ou CYP2C19. Voir également les informations générales ci-dessus sur l'induction concernant les durées de cette interaction.

Médicaments métabolisés par le CYP2C8

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

- Le répaglinide est un exemple de médicament qui est principalement éliminé par le CYP2C8 (voir Tableau 2). L'utilisation concomitante du répaglinide et du letermovir avec ou sans ciclosporine n'est pas recommandée.

Médicaments transportés par la P-gp dans les intestins

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

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

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

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

Médicaments transportés par le transporteur rénal OAT3

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

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

Informations générales

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

Le Tableau 2 présente une liste des interactions médicamenteuses avérées ou potentiellement significatives sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées chez l'adulte avec le letermovir ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles susceptibles de survenir avec le letermovir (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.1 et 5.2).

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments . Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions cliniquement pertinentes. Voir également le texte général ci-dessus sur les interactions médicamenteuses.

Sauf indication contraire, les études d'interaction ont été réalisées chez les adultes avec le letermovir par voie orale sans ciclosporine. Il convient de noter que l'interaction potentielle et les conséquences cliniques peuvent être différentes si le letermovir est administré par voie orale

ou intraveineuse, et si la ciclosporine est utilisée de façon concomitante. En cas de changement de la voie d'administration ou de l'immunosuppresseur, la recommandation concernant la co-administration doit être révisée.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
Antibiotiques		
nafcilline	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	La nafcilline peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de nafcilline n'est pas recommandée.
Antifongiques		
fluconazole (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg dose unique)	↔ fluconazole ASC 1,03 (0,99 ; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92 ; 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01 ; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93 ; 1,21) Interaction à l'état d'équilibre non étudiée. Attendu : ↔ fluconazole ↔ letermovir	Pas d'ajustement posologique requis.
itraconazole (200 mg une fois par jour par voie orale)/letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↔ itraconazole ASC 0,76 (0,71 ; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76 ; 0,92) ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17 ; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05 ; 1,39)	Pas d'ajustement posologique requis.
posaconazole [‡] (300 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↔ posaconazole ASC 0,98 (0,82 ; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95 ; 1,29)	Pas d'ajustement posologique requis.
voriconazole [‡] (200 mg deux fois par jour)/letermovir (480 mg par jour)	↓ voriconazole ASC 0,56 (0,51 ; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53 ; 0,71) (induction du CYP2C9/19)	Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, un suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole est recommandé les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.
Antimycobactériens		
rifabutine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	La rifabutine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de rifabutine n'est pas recommandée.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
rifampicine		La rifampicine en doses multiples diminue les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de rifampicine n'est pas recommandée.
(600 mg dose unique par voie orale)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 2,03 (1,84 ; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46 ; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59 ; 2,54) (inhibition des OATP1B1/3 et/ou inhibition de la P-gp)	
(600 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (480 mg dose unique par voie orale)	↔ letermovir ASC 1,58 (1,38 ; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16 ; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65 ; 0,93) (inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp)	
(600 mg une fois par jour par voie orale)/letermovir (480 mg une fois par jour par voie orale)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67 ; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79 ; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11 ; 0,19) (somme de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp et de l'induction de la P-gp/UGT)	
(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 ASC 0,15 (0,13 ; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22 ; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06 ; 0,12) (induction de la P-gp/UGT)	
Antipsychotiques		
thioridazine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	La thioridazine peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de thioridazine n'est pas recommandée.
Antagonistes de l'endothéline		
bosentan	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	Le bosentan peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de bosentan n'est pas recommandée.
Antiviraux		
aciclovir [‡] (400 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87 ; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71 ; 0,93)	Pas d'ajustement posologique requis.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration[†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
valaciclovir	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ valaciclovir	Pas d'ajustement posologique requis.
Produits à base de plantes		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de millepertuis est contre-indiquée.
Médicaments VIH		
éfavirenz	Interaction non étudiée. Attendu: ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT) ↑ ou ↓ éfavirenz (inhibition ou induction du CYP2B6)	L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et d'éfavirenz n'est pas recommandée.
étravirine, névirapine, ritonavir, lopinavir	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	Ces antiviraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir avec ces antiviraux n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
atorvastatine [‡] (20 mg dose unique)/lettermovir (480 mg par jour)	↑ atorvastatine ASC 3,29 (2,84 ; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76 ; 2,67) (inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)	Les événements indésirables associés aux statines, tels que la myopathie, doivent être étroitement surveillés. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec letermovir [#] . Bien que non étudiée, lorsque le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine devrait être plus importante qu'avec le letermovir seul. Lorsque le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'atorvastatine est contre-indiquée.
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (inhibition des CYP3A, OATP1B1/3)	Le letermovir peut augmenter de façon substantielle les concentrations plasmatiques de ces statines. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec le letermovir seul. Lorsque le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'utilisation de ces statines est contre-indiquée.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
fluvastatine, pravastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (inhibition des OATP1B1/3 et/ou de BCRP)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines. Lorsque le letermovir 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 le letermovir 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.
Immunosuppresseurs		
ciclosporine (50 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ ciclosporine ASC 1,66 (1,51 ; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97 ; 1,19) (inhibition du CYP3A)	Si le letermovir est administré simultanément à la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour chez les patients adultes (voir rubriques 4.2 et 5.1) et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir intraveineux est co-administré avec la ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, il n'y a pas d'ajustement posologique requis (voir rubrique 4.2). 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 letermovir et à l'arrêt de letermovir, et la dose de ciclosporine doit être ajustée en conséquence [#] .
ciclosporine (200 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97 ; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33 ; 1,65) (inhibition des OATP1B1/3)	
mycophénolate mofétil (1 g dose unique) /letermovir (480 mg par jour)	↔ acide mycophénolique ASC 1,08 (0,97 ; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82 ; 1,12) ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04 ; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92 ; 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
sirolimus [‡] (2 mg dose unique) / letermovir (480 mg par jour)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01 ; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48 ; 3,06) (inhibition du CYP3A) Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Les concentrations du sirolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de letermovir et à l'arrêt de letermovir, 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 le letermovir. Lorsque le letermovir 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 le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec le letermovir seul.
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (480 mg par jour)	↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04 ; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32 ; 1,86) (inhibition du CYP3A)	Les concentrations du tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de letermovir et à l'arrêt de letermovir et la dose de tacrolimus doit être ajustée en conséquence [#] .
tacrolimus (5 mg dose unique)/letermovir (80 mg deux fois par jour)	↔ letermovir ASC 1,02 (0,97 ; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84 ; 1,00)	
Contraceptifs oraux		
éthinyloestradiol (EE) (0,03 mg)/lévonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) dose unique/letermovir (480 mg par jour)	↔ EE ASC 1,42 (1,32 ; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83 ; 0,96) ↔ LNG ASC 1,36 (1,30 ; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86 ; 1,04)	Pas d'ajustement posologique requis.
Autres contraceptifs stéroïdiens oraux agissant par voie systémique	Risque de ↓ contraceptifs stéroïdiens	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des autres contraceptifs stéroïdiens oraux, diminuant ainsi leur efficacité. Pour garantir un effet contraceptif adéquat avec un contraceptif oral, des produits contenant EE et LNG doivent être choisis.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
Médicaments antidiabétiques		
répaglinide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ ou ↓ répaglinide (induction du CYP2C8, inhibition des CYP2C8 et OATP1B)	Le letermovir peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du répaglinide. (L'effet net est inconnu). L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Lorsque le letermovir 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#.
glyburide	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ glyburide (inhibition des OATP1B1/3, inhibition du CYP3A, induction du CYP2C9)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du glyburide. Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations de glucose les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir. Lorsque letermovir est co-administré avec la ciclosporine, se référer aussi au RCP du glyburide pour des recommandations particulières de dose.
Médicaments antiépileptiques (voir aussi texte général)		
carbamazépine, phénobarbital	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	La carbamazépine ou le phénobarbital peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de carbamazépine ou de phénobarbital n'est pas recommandée.
phénytoïne	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT) ↓ phénytoïne (induction des CYP2C9/19)	La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la phénytoïne. L'administration concomitante de letermovir et de phénytoïne n'est pas recommandée.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
Anticoagulants oraux		
warfarine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ warfarine (induction du CYP2C9)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine. Une surveillance régulière de l'INR (rapport international normalisé) doit être réalisée lors de l'administration concomitante de la warfarine avec le traitement par letermovir [#] . Une surveillance est recommandée pendant les 2 premières semaines après l'initiation ou l'arrêt du letermovir, ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir ou de l'immunosuppresseur.
dabigatran	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ dabigatran (induction de la P-gp intestinale)	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques du dabigatran et peut diminuer l'efficacité du dabigatran. L'utilisation concomitante du dabigatran doit être évitée en raison du risque de baisse de l'efficacité du dabigatran. Lorsque letermovir est co-administré avec la ciclosporine, le dabigatran est contre-indiqué.
Sédatifs		
midazolam (1 mg dose unique par voie intraveineuse)/letermovir (240 mg par voie orale une fois par jour) midazolam (2 mg par voie orale dose unique) /letermovir (240 mg une fois par jour par voie orale)	↑ midazolam par voie intraveineuse : ASC 1,47 (1,37 ; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94 ; 1,17) Voie orale : ASC 2,25 (2,04 ; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55 ; 1,92) (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique étroite doit être réalisée à la recherche d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée pendant la co-administration du letermovir avec le midazolam. Un ajustement posologique du midazolam doit être envisagé [#] . 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.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
Agonistes des opiacés		
Exemples : alfentanil, fentanyl	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ opiacés métabolisés par le CYP3A (inhibition du CYP3A)	Une surveillance régulière des effets indésirables liés à ces médicaments est recommandée durant la co-administration. Un ajustement posologique des opiacés métabolisés par le CYP3A peut être nécessaire [#] (voir rubrique 4.4). Une surveillance est aussi recommandée lors d'un changement de voie d'administration. Lorsque le letermovir 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 du letermovir avec la ciclosporine et l'alfentanil ou le fentanyl. Se référer au RCP correspondant (voir rubrique 4.4).
Médicaments anti-arythmiques		
amiodarone	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ amiodarone (principalement inhibition du CYP3A et inhibition ou induction du CYP2C8)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'amiodarone. Une surveillance régulière des effets indésirables liés à l'amiodarone est recommandée durant la co-administration. Une surveillance régulière des concentrations de l'amiodarone doit être réalisée lors de l'administration concomitante de l'amiodarone avec le letermovir [#] .
quinidine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ quinidine (inhibition du CYP3A)	Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quinidine. Une surveillance clinique étroite doit être réalisée pendant l'administration de letermovir avec la quinidine. Se référer au RCP correspondant [#] .
Médicaments cardiovasculaires		
digoxine [‡] (0,5 mg dose unique)/lettermovir (240 mg deux fois par jour)	↔ digoxine ASC 0,88 (0,80 ; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63 ; 0,89) (induction de la P-gp)	Pas d'ajustement posologique requis.

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration[†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec le letermovir
Inhibiteurs de la pompe à protons		
oméprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ oméprazole (induction du CYP2C19) Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
pantoprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ pantoprazole (probablement due à l'induction du CYP2C19) Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Le letermovir peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
Agents favorisant l'éveil		
modafinil	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ letermovir (induction de la P-gp/UGT)	Le modafinil peut diminuer les concentrations plasmatiques du letermovir. L'administration concomitante de letermovir et de modafinil n'est pas recommandée.
*Ce tableau n'est pas exhaustif. [†] ↓ = diminution, ↑ = augmentation ↔ = pas de modification cliniquement pertinente [‡] Étude d'interaction unidirectionnelle évaluant l'effet du letermovir sur le médicament concomitant. [§] Ces données correspondent à l'effet de la rifampicine sur le letermovir 24 heures après la dose finale de rifampicine. [#] Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant.		

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

On ne sait pas si le letermovir est excrété dans le lait maternel.
 Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de letermovir dans le lait (voir rubrique 5.3).
 Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
 Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le letermovir en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats femelles. Une toxicité testiculaire irréversible et une altération de la fertilité ont été observées chez les rats mâles, mais pas chez les souris mâles ni chez les singes mâles (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

GCSH

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

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

Greffe rénale

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec le letermovir

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité

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

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi du letermovir chez les patients pédiatriques de la naissance jusqu'à 18 ans a reposé sur un essai clinique de phase 2b (P030). Dans P030, 63 receveurs d'une GCSH ont été traités avec le letermovir jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Leur répartition par âge était la suivante : 28 adolescents, 14 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans, 13 âgés de 2 à moins de 7 ans, et 8 de moins de 2 ans (dont 5 de moins de 1 an). Les effets indésirables étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques du letermovir chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale

La valeur médiane de la CE₅₀ du letermovir contre un ensemble d'isolats du CMV obtenus en clinique dans un modèle de culture cellulaire de l'infection était de 2,1 nM (intervalle = 0,7 nM à 6,1 nM ; n = 74).

Résistance virale

En culture cellulaire

Les gènes UL51, UL56 et UL89 du CMV codent des sous-unités de l'ADN terminase du CMV. Des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été confirmés en culture cellulaire. Les valeurs de CE₅₀ pour des mutants CMV recombinants exprimant les substitutions de pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) et pUL89 (N320H, D344E) étaient 1,6 à < 10 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; ces substitutions ne sont probablement pas cliniquement pertinentes. Les valeurs de CE₅₀ pour des mutants CMV recombinants exprimant la substitution A95V de pUL51 ou les substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S et R369T de pUL56 étaient 10 à 9 300 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; certaines de ces substitutions ont été observées chez des patients ayant présenté un échec de la prophylaxie dans les essais cliniques (voir ci-dessous).

Dans les essais cliniques

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

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

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

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

Lors d'un essai de phase 2b (P030), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des UL51, UL56 et UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 10 patients pédiatriques traités par letermovir lors d'une visite d'évaluation de l'infection à CMV. Un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients. Un patient avait la substitution R369S et l'autre patient avait la substitution C325W.

Résistance croisée

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

Électrophysiologie cardiaque

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

Parmi les 565 patients traités, 373 patients ont reçu le letermovir (dont 99 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse) et 192 ont reçu le placebo (dont 48 patients qui ont reçu au moins une dose par voie intraveineuse). Le délai médian avant de débiter le letermovir était de 9 jours après la greffe. Trente-sept pourcent (37 %) des patients présentaient une prise de la greffe à l'inclusion. L'âge médian était de 54 ans (intervalle de 18 à 78 ans) ; 56 (15,0 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 58 % étaient des hommes ; 82 % étaient de type caucasien ; 10 % étaient de type asiatique ; 2 % étaient noirs ou de type africain ; et 7 % étaient de type hispanique ou latino. A

l'inclusion, 50 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 52 % recevaient de la ciclosporine et 42 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (38 %), le syndrome myéloblastique (15 %) et le lymphome (13 %). Douze pourcents (12 %) des patients étaient positifs à l'ADN du CMV, à l'inclusion.

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

Critère principal d'efficacité

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

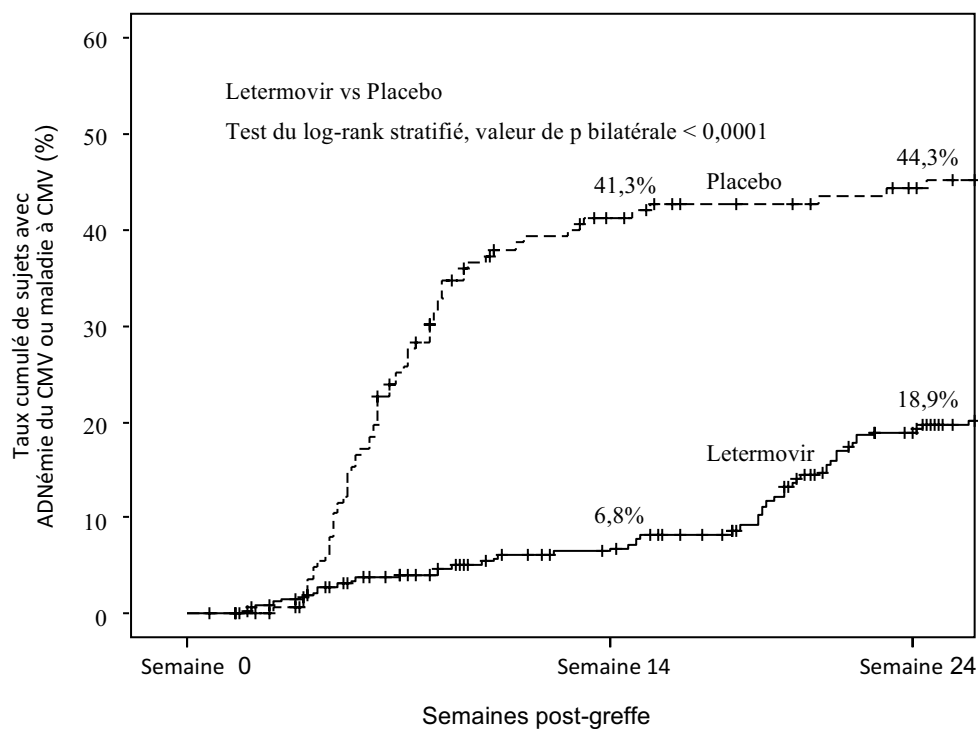
Le letermovir a démontré une efficacité supérieure au placebo dans l'analyse du critère principal, comme le montre le Tableau 4. La différence estimée du traitement de -23,5 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale < 0,0001).

Tableau 4 : P001 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH (approche NC = F, Population FAS)

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

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

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

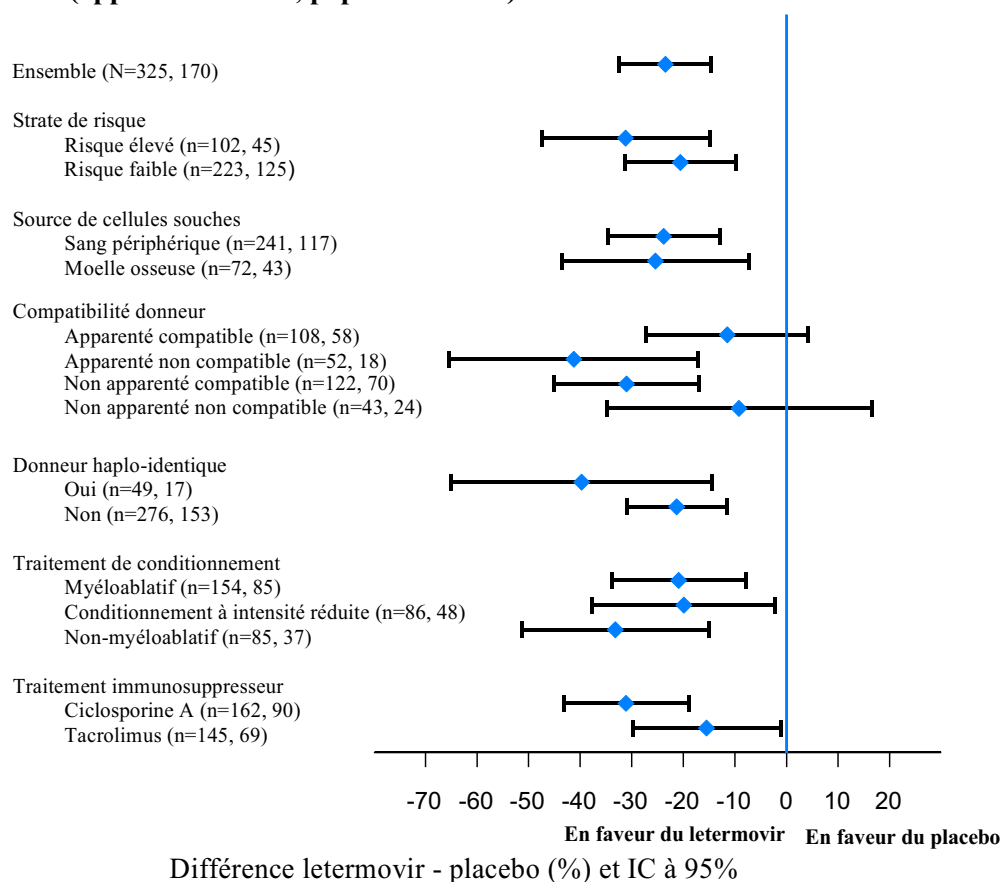


Nombre de patients à risque			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

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

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

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

Au début de l'étude, tous les patients présentaient des facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives, 64 % d'entre eux présentant deux facteurs de risque ou plus. Les facteurs de risque comprenaient : un donneur HLA apparenté (frère/sœur) avec au moins une incompatibilité sur l'un des trois loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B ou -DR ; donneur haplo-identique ; donneur non apparenté présentant au moins une incompatibilité sur l'un des quatre loci suivants des gènes HLA : HLA-A, -B, -C et DRB1 ; utilisation du sang du cordon ombilical comme source de cellules souches ; utilisation de greffons avec cellules T déplétées *ex vivo* ; traitement par globuline anti-thymocytes ;

traitement par alemtuzumab ; utilisation de prednisone (ou équivalent) par voie systémique à une dose ≥ 1 mg/kg de poids corporel par jour.

Critère principal d'efficacité

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

Le letermovir a démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 5. La différence estimée du traitement de -16,1 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale = 0,0005). L'efficacité a systématiquement été en faveur du letermovir dans les sous-groupes de patients selon leurs caractéristiques (âge, sexe, origine ethnique) et selon les facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives.

Tableau 5 : P040 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH présentant un risque d'infection et de maladie à CMV tardives (approche d'échec observé, population FAS)

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

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

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

Le letermovir a démontré une non-infériorité par rapport au valganciclovir dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 6.

Tableau 6 : P002 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de greffe rénale (approche d'échec observé, population FAS)

Paramètre	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Maladie à CMV* jusqu'à la semaine 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Différence de traitement ajustée en fonction de la stratification (Letermovir-Valganciclovir) [†]	-1,4 (-6,5 ; 3,8) [‡]	
Difference (IC à 95 %)		
* Cas de maladie à CMV confirmés par un comité d'arbitrage indépendant.		
† Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant		

l'induction).

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

Population pédiatrique

P030 : receveurs pédiatriques d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Afin d'évaluer la prophylaxie par le letermovir comme stratégie préventive contre l'infection ou la maladie à CMV chez les receveurs pédiatriques de greffe, l'efficacité du letermovir a été évaluée lors d'un essai de phase 2b (P030) multicentrique, ouvert, à un seul bras chez des receveurs pédiatriques d'une GCSH allogénique. Le médicament à l'étude a été initié après la GCSH (Jour 0 - 28 post-GCSH) et poursuivi jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Le médicament à l'étude a été administré soit par voie orale soit par voie intraveineuse ; la dose de letermovir était déterminée en fonction de l'âge, du poids corporel et de la formulation.

Parmi les 63 patients traités, 8 étaient âgés de 0 à moins de 2 ans, 27 étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 28 étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. A l'inclusion, 87 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 67 % recevaient de la ciclosporine, et 27 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (18 %) et l'anémie aplasique (10 %) dans la population globale, ainsi que le déficit immunitaire combiné (37,5 %) et la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (25,0 %) chez les enfants de moins de 2 ans.

Critère secondaire d'efficacité

Les critères d'efficacité de l'étude P030 étaient secondaires et comprenaient l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative était de 7,1 % et 10,7 % jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et la Semaine 24 post-GCSH, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets sains adultes, la pharmacocinétique du letermovir a été caractérisée après administration par voie orale et voie intraveineuse. L'exposition au letermovir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose, aussi bien avec l'administration par voie orale que par voie intraveineuse. Il est probable que le mécanisme soit la saturation/l'auto-inhibition des O1TP1B1/3. La pharmacocinétique du letermovir a également été caractérisée après une administration par voie orale et intraveineuse chez des adultes receveurs de GCSH (Tableau 7) et chez des receveurs pédiatriques de GCSH (voir Tableau 9 et Tableau 10) et après une administration par voie orale chez des adultes receveurs de greffe rénale (voir Tableau 8).

Sujets sains adultes

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

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

Adultes receveurs de GCSH

L'ASC du letermovir a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données l'étude P001 de phase 3 (voir Tableau 7). Les différences d'exposition entre les schémas posologiques ne sont pas cliniquement pertinentes ; l'efficacité était maintenue sur l'ensemble de l'intervalle d'exposition observé dans P001.

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

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	34 400 (16 900 ; 73 700)
480 mg par voie intraveineuse, pas de ciclosporine	100 000 (65 300 ; 148 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	60 800 (28 700 ; 122 000)
240 mg par voie intraveineuse, avec ciclosporine	70 300 (46 200 ; 106 000)
* Estimations post-hoc populationnelles réalisées à partir de l'analyse PK sur les données de l'étude de phase 3	

Adultes receveurs d'une greffe rénale

L'ASC du letermovir a été estimée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de l'étude P002 de phase 3 (voir Tableau 8). L'efficacité était cohérente sur l'ensemble de l'intervalle des expositions observées dans P002.

Tableau 8 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les adultes receveurs de greffe rénale

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	62 200 (28 900 ; 145 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	57 700 (26 900 ; 135 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population de phase 3 avec une variabilité interindividuelle. Remarque : la pharmacocinétique du letermovir n'a pas été étudiée après une administration intraveineuse chez des receveurs de greffe rénale ; cependant, l'ASC prévisionnelle après l'administration intraveineuse est similaire à l'ASC prévue par le modèle après l'administration intraveineuse chez les receveurs de GCSH (voir Tableau 7).	

Absorption

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

Effet de la ciclosporine

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

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir recommandée est 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec de la ciclosporine chez les enfants pesant moins de 30 kg, aucun ajustement de dose n'est requis (voir rubrique 4.2).

Effet des aliments

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 480 mg de letermovir en comprimé avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a eu aucun effet sur l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 30 % des pics de concentration (C_{max}) de letermovir. Les comprimés de letermovir peuvent être administrés par voie orale avec ou sans aliments comme cela a été fait lors des essais cliniques (voir rubrique 4.2).

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 240 mg de letermovir en granulés avec des aliments mous (pudding ou compote de pommes) a entraîné une augmentation d'environ 13 % et 20 % de l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 25 % et 33 % des pics de concentrations (C_{max}) de letermovir. Les granulés de letermovir peuvent être administrés avec des aliments mous, comme cela a été fait dans l'essai pédiatrique (voir rubrique 4.2).

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Excrétion

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

Pharmacocinétiques dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Étude clinique dans une population présentant une insuffisance rénale

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 115 et était de 81 % plus élevée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 31,0 à 56,8 mL/min/1,73 m²) et sévère (DFGe de 11,9 à 28,1 mL/min/1,73 m²) que chez les sujets sains adultes. Les modifications de l'exposition au letermovir en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

Post-greffe rénale (P002)

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

Poids

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

Origine ethnique

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

Sexe

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

L'ASC du letermovir chez les receveurs pédiatriques de GCSH a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données pharmacocinétiques observées lors de l'étude P030 (voir Tableau 9 et Tableau 10). Les expositions des receveurs pédiatriques de GCSH parmi toutes les tranches de poids corporel se situent dans la fourchette des expositions atteintes dans les expositions de référence des adultes receveurs de GCSH (voir Tableau 7).

Tableau 9 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie orale chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie orale, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie orale, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

Tableau 10 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie intraveineuse chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie intraveineuse, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie intraveineuse, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg à moins de 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Une toxicité testiculaire irréversible a été observée uniquement chez les rats à des niveaux d'exposition systémique (ASC) au moins 3 fois supérieurs aux expositions observées chez l'Homme à la dose recommandée chez l'Homme (DRH). Cette toxicité a été caractérisée par une dégénérescence des tubes séminifères, une oligospermie et la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, avec une baisse du poids des testicules et des épидидymes. Il n'y a pas de toxicité testiculaire chez le rat à

des expositions (ASC) similaires aux expositions obtenues chez l'Homme à la DHR. Aucune toxicité testiculaire n'a été observée chez la souris et le singe aux doses maximales testées, avec des expositions respectivement jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures aux expositions observées chez l'Homme à la DRH. La pertinence chez l'Homme est inconnue.

On sait que l'hydroxypropylbetadex peut provoquer une vacuolation du rein chez le rat après administration par voie intraveineuse de doses supérieures à 50 mg/kg/jour. Une vacuolation avait été observée dans les reins des rats ayant reçu par voie intraveineuse du letermovir formulé avec 1 500 mg/kg/jour d'hydroxypropylbetadex, excipient de la cyclodextrine.

L'administration parentérale d'hydroxypropylbetadex à une dose $\geq 2\,000$ mg/kg a été associée à une perte auditive résultant d'une lésion de l'oreille interne chez plusieurs espèces animales. En comparaison, la dose maximale d'hydroxypropylbetadex (120 mg/kg) contenue dans PREVYMIS par voie intraveineuse à la dose humaine maximale recommandée (DHMR) (120 mg/kg) n'a pas été associée à une perte auditive dans les études animales. Le principe actif, le letermovir, n'est pas connu pour être associé à une ototoxicité.

Cancérogenèse

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

Mutagenèse

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

Reproduction

Fertilité

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

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

Développement

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrine)

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (E524)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Médicaments incompatibles

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

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

Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion incompatibles

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

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans

Après ouverture : utiliser immédiatement

Conservation de la solution diluée

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons de PREVYMIS sont exclusivement à usage unique.

Préparation

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

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

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

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

Ne pas secouer le flacon de PREVYMIS.

Pour la **dose de 480 mg ou de 240 mg**, ajouter un flacon à dose unique (soit 12 mL (dose de 240 mg) soit 24 mL (dose de 480 mg)) de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion dans une poche intraveineuse de 250 mL préremplie contenant soit du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection soit du glucose à 5 % et mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer. Si un flacon est ajouté à une poche de diluant intraveineux de 250 mL, les fourchettes de concentrations finales de letermovir sont de 0,9 mg/mL (pour une dose de 240 mg) et de 1,8 mg/mL (pour une dose de 480 mg).

Pour la **dose de 120 mg ou de 60 mg**, préparer PREVYMIS solution à diluer pour perfusion selon le tableau 11 ci-dessous dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 %, et mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer.

Pour la **dose de 40 mg**, préparer PREVYMIS solution à diluer pour perfusion selon le tableau 12 ci-dessous soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), soit dans du glucose à 5 %, et mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer.

Tableau 11 : Préparation de PREVYMIS solution intraveineuse aux doses de 120 mg ou 60 mg

Dose intraveineuse	Volume de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion à 20 mg/mL	Volume final de perfusion	Concentration finale de letermovir
120 mg	6 mL à 20 mg/mL	75 mL	1,6 mg/mL
60 mg	3 mL à 20 mg/mL	50 mL	1,2 mg/mL

Tableau 12 : Préparation de PREVYMIS solution intraveineuse à la dose de 40 mg

Dose intraveineuse	Volume de PREVYMIS en dilution à 2 mg/mL (1:10)*	Volume final de perfusion	Concentration finale de letermovir
40 mg	20 mL à 2 mg/mL	20 mL	2 mg/mL
* Pour préparer une dilution de PREVYMIS à 2 mg/mL, ajouter 5 mL du flacon de PREVYMIS, solution à diluer pour perfusion à 20 mg/mL dans 45 mL de diluant (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ou glucose à 5 %) et mélangez délicatement.			

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.

Administration

Voir rubrique 4.2.

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

Solutions intraveineuses et autres médicaments compatibles

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

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

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

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

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

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

- | | |
|---|--------------------------------------|
| • Amphotéricine B (complexe lipidique) [†] | • 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 6.2).

Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion compatibles

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

Matériaux des poches intraveineuses

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

Matériaux des sets de perfusion

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

Plastifiants

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

Cathéters

Polyuréthane radio-opaque

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

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

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet
PREVYMIS 120 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 20 mg de letermovir.

PREVYMIS 120 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 120 mg de letermovir.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet de 20 mg de granulés contient 1,7 mg de lactose (sous forme monohydratée).
Chaque sachet de 120 mg de granulés contient 9,9 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet (granulés)

Granulés beiges d'environ 2 mm de diamètre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg qui sont séropositifs au CMV, receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le letermovir est également disponible sous forme de comprimés pelliculés (240 mg et 480 mg) et sous forme de solution à diluer pour perfusion (240 mg et 480 mg).

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, de granulés en sachet et de solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement de la dose peut être nécessaire pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, lors du passage entre les formulations orales et intraveineuses. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de letermovir en solution à diluer pour perfusion pour les informations d'administration.

GCSH

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

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme de quatre sachets de 120 mg.

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

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

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

Patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Les doses recommandées de letermovir pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg sont indiquées dans le Tableau 1 (voir aussi rubrique 5.2). Le letermovir doit être administré une fois par jour.

Les comprimés pelliculés de letermovir peuvent être utilisés pour les patients qui peuvent avaler des comprimés. Se référer au RCP du letermovir en comprimés pelliculés pour les informations d'administration.

Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine, la dose du letermovir doit être réduite comme indiqué dans le Tableau 1 (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2).

- Si la ciclosporine est initiée après le début du traitement par le letermovir, la dose suivante du letermovir doit être la dose orale quotidienne co-administrée avec la ciclosporine (voir Tableau 1).
- Si la ciclosporine est arrêtée après le début du traitement par le letermovir, la dose suivante du letermovir doit être la dose orale quotidienne administrée sans ciclosporine (voir Tableau 1).
- Si l'administration de ciclosporine est temporairement interrompue en raison de concentrations élevées de ciclosporine, aucun ajustement posologique du letermovir n'est nécessaire.

Tableau 1 : Dose recommandée de letermovir granulés en sachet ou comprimés pelliculés sans ou avec ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg

Poids corporel	Administré sans ciclosporine		Co-administré avec ciclosporine	
	Dose orale quotidienne	Nombre de sachets ou de comprimés de letermovir une fois par jour	Dose orale quotidienne	Nombre de sachets ou de comprimés de letermovir une fois par jour
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	Deux sachets de 120 mg	120 mg	Un sachet de 120 mg
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	Un sachet de 120 mg	60 mg	Trois sachets de 20 mg chacun
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	Quatre sachets de 20 mg	40 mg	Deux sachets de 20 mg

Greffe rénale

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

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme de quatre sachets de 120 mg.

Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

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

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

En cas d'oubli d'une dose

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Mode d'administration

Administration par voie orale (par ingestion ou via une sonde d'alimentation entérale).

Administer les granulés de letermovir par voie orale mélangés avec 1 à 3 cuillères à café d'aliment mou ou via une sonde nasogastrique ou une sonde gastrique (voir rubrique 6.6). Ne pas écraser ni mâcher car ces méthodes n'ont pas été étudiées. Des aliments supplémentaires ou un repas peuvent être consommés après l'administration.

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

Lorsque le letermovir est associé à la ciclosporine :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Se reporter au Tableau 2 concernant les mesures de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, incluant des recommandations posologiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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

Le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par les OATP1B1/3 tels que la plupart des statines (voir rubrique 4.5 et Tableau 2).

Excipients

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

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

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

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

- L'exposition plasmatique estimée au letermovir est différente en fonction du schéma posologique utilisé (voir tableau en rubrique 5.2). Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses pour le letermovir dépendront donc du schéma posologique utilisé pour le letermovir et de l'association ou non du letermovir avec la ciclosporine.
- L'association de la ciclosporine et du letermovir peut conduire à des effets plus marqués ou additionnels sur les médicaments concomitants par rapport au letermovir seul (voir Tableau 2).

Effets d'autres médicaments sur le letermovir

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

Inducteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments ou transporteurs

La co-administration du letermovir (avec ou sans ciclosporine) avec des inducteurs puissants et modérés des transporteurs (ex., P-gp) et/ou des enzymes (ex., UGTs) n'est pas recommandée car elle peut conduire à une exposition subthérapeutique au letermovir (voir tableau 2).

- La rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifabutine et le phénobarbital sont des exemples d'inducteurs puissants.

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

L'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'inhibition des OATP1B1/3 et/ou de la P-gp) qui n'est pas cliniquement pertinente, suivie par une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du letermovir (en raison de l'induction de la P-gp/UGT) avec une co-administration continue de rifampicine (voir tableau 2).

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

Inhibiteurs des OATP1B1 ou 3

L'administration concomitante de letermovir avec des médicaments inhibiteurs des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner des concentrations plasmatiques augmentées de letermovir. Si le letermovir est administré simultanément à la ciclosporine (un puissant inhibiteur des OATP1B1/3), la dose recommandée de letermovir est de 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir Tableau 2 et rubriques 4.2 et 5.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, la dose doit être réduite (voir rubriques 4.2 et 5.2). La prudence est conseillée lorsque d'autres inhibiteurs des OATP1B1/3 sont ajoutés au letermovir associé à la ciclosporine.

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

Inhibiteurs de la P-gp/BCRP

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

Effet du letermovir sur d'autres médicaments

Médicaments principalement éliminés par métabolisme ou influencés par transport actif

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

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

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

On ne sait pas si le letermovir peut affecter l'exposition de la piperacilline/tazobactam, de l'amphotéricine B et de la micafungine. L'interaction potentielle entre le letermovir et ces

médicaments n'a pas été étudiée. Il existe un risque théorique d'exposition réduite en raison de l'induction mais l'amplitude de l'effet et donc la pertinence clinique est actuellement inconnue.

Médicaments métabolisés par le CYP3A

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

- Certains immunosuppresseurs (par ex la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase, et l'amiodarone sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2). Le pimozide et les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

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

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

Médicaments transportés par les OATP1B1/3

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

- Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fexofénadine, le répaglinide et le glyburide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2). En comparant les schémas thérapeutiques du letermovir administrés sans ciclosporine, l'effet est plus marqué après administration intraveineuse de letermovir qu'après administration orale.

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

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP2C19

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

- La warfarine, le voriconazole, le diazépam, le lansoprazole, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, la tilidine, le tolbutamide sont des exemples de ces médicaments (voir Tableau 2).

Il est attendu que l'effet du letermovir par voie orale sans ciclosporine soit moins prononcé que celui du letermovir par voie intraveineuse avec ou sans ciclosporine, ou celui du letermovir par voie orale avec ciclosporine. Ceci est à prendre en compte lorsque le schéma thérapeutique du letermovir est modifié pendant le traitement avec un substrat du CYP2C9 ou CYP2C19. Voir également les informations générales ci-dessus sur l'induction concernant les durées de cette interaction.

Médicaments métabolisés par le CYP2C8

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

- Le répaglinide est un exemple de médicament qui est principalement éliminé par le CYP2C8 (voir Tableau 2). L'utilisation concomitante du répaglinide et du letermovir avec ou sans ciclosporine n'est pas recommandée.

Médicaments transportés par la P-gp dans les intestins

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

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

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

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

Médicaments transportés par le transporteur rénal OAT3

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

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

Informations générales

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

Le Tableau 2 présente une liste des interactions médicamenteuses avérées ou potentiellement significatives sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études chez l'adulte menées avec letermovir ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles susceptibles de survenir avec letermovir (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.1 et 5.2).

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments. Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions

cliniquement pertinentes. Voir également le texte général ci-dessus sur les interactions médicamenteuses.

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

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

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

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

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

Traitement concomitant	Effet sur le ratio moyen de concentration [†] (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} (mécanisme d'action probable)	Recommandations concernant la co-administration avec letermovir
ciclosporine (200 mg dose unique)/letermovir (240 mg par jour)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97 ; 2,26) C_{max} 1,48 (1,33 ; 1,65) (inhibition des OATP1B1/3)	5.1) et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, la dose doit être réduite (voir rubrique 4.2). 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 letermovir et à l'arrêt de letermovir, et la dose de ciclosporine doit être ajustée en conséquence[#].
mycophénolate mofétil (1 g dose unique) /letermovir (480 mg par jour)	↔ acide mycophénolique ASC 1,08 (0,97 ; 1,20) C_{max} 0,96 (0,82 ; 1,12) ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04 ; 1,32) C_{max} 1,11 (0,92 ; 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis.
sirolimus [‡] (2 mg dose unique) / letermovir (480 mg par jour)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01 ; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48 ; 3,06) (inhibition du CYP3A) Interaction non étudiée. Attendu : ↔ letermovir	Les concentrations du sirolimus dans le sang total doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement, lors d'un changement de la voie d'administration de letermovir et à l'arrêt de letermovir, 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 le letermovir. Lorsque le letermovir 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 le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, l'augmentation des concentrations du sirolimus peut être plus importante qu'avec le letermovir seul.

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du letermovir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le letermovir n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

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

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

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

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

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats femelles. Une toxicité testiculaire irréversible et une altération de la fertilité ont été observées chez les rats mâles, mais pas chez les souris mâles ni chez les singes mâles (voir rubrique 5.3).

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

GCSH

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

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

Greffe rénale

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec letermovir

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

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi du letermovir chez les patients pédiatriques de la naissance jusqu'à 18 ans a reposé sur un essai clinique de phase 2b (P030). Dans P030, 63 receveurs de GCSH ont été traités avec le letermovir jusqu'à la semaine 14 post-GCSH. Leur répartition par âge était la suivante : 28 adolescents, 14 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans, 13 âgés de 2 à moins de 7 ans, et 8 de moins de 2 ans (dont 5 de moins de 1 an). Les effets indésirables étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques du letermovir chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale

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

Résistance virale

En culture cellulaire

Les gènes UL51, UL56 et UL89 du CMV codent des sous-unités de l'ADN terminase du CMV. Des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été confirmés en culture cellulaire. Les valeurs de CE_{50} pour des mutants CMV recombinants exprimant les substitutions de pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) et pUL89 (N320H, D344E) étaient 1,6 à < 10 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; ces substitutions ne sont probablement pas cliniquement pertinentes. Les valeurs de CE_{50} pour des mutants CMV recombinants exprimant la substitution A95V de pUL51 ou les substitutions N232Y, V236L, V236M, E237D,

E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S et R369T de pUL56 étaient 10 à 9 300 fois plus élevées que celles pour les virus de référence de type sauvage ; certaines de ces substitutions ont été observées chez des patients ayant présenté un échec de la prophylaxie dans les essais cliniques (voir ci-dessous).

Dans les essais cliniques

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

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

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

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

Lors d'un essai de phase 2b (P030), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des UL51, UL56 et UL89 a été réalisé sur des échantillons obtenus auprès de 10 patients pédiatriques traités par letermovir lors d'une visite d'évaluation de l'infection à CMV. Un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir, toutes deux cartographiées sur pUL56, ont été détectées chez deux patients. Un patient avait la substitution R369S et l'autre patient avait la substitution C325W.

Résistance croisée

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

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du letermovir sur l'intervalle QTc à des doses allant jusqu'à 960 mg administrés par voie intraveineuse a été évalué dans une étude QT dédiée, randomisée, en dose unique, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine 400 mg par voie orale), en cross-over de quatre périodes,

menée chez 38 sujets sains adultes. Le letermovir ne provoque pas d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc après l'administration d'une dose de 960 mg par voie intraveineuse, correspondant à des concentrations plasmatiques environ 2 fois supérieures à celles de la dose de 480 mg par voie intraveineuse.

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

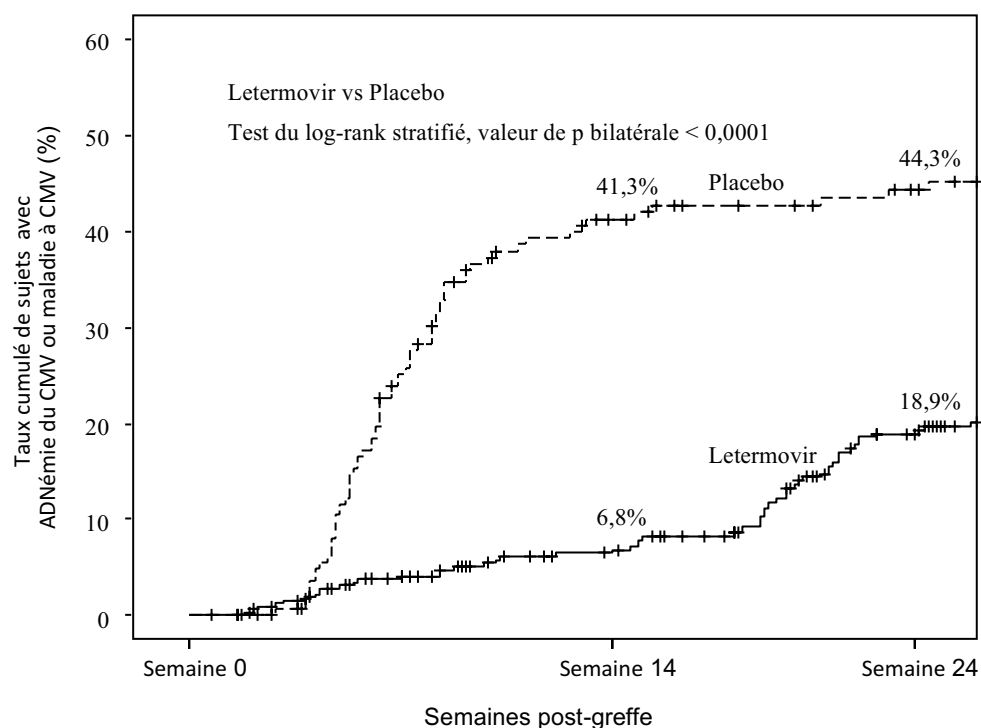
Le letermovir a démontré une efficacité supérieure au placebo dans l'analyse du critère principal, comme le montre le Tableau 4. La différence estimée du traitement de -23,5 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale < 0,0001).

Tableau 4 : P001 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH (approche NC = F, Population FAS)

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

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

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

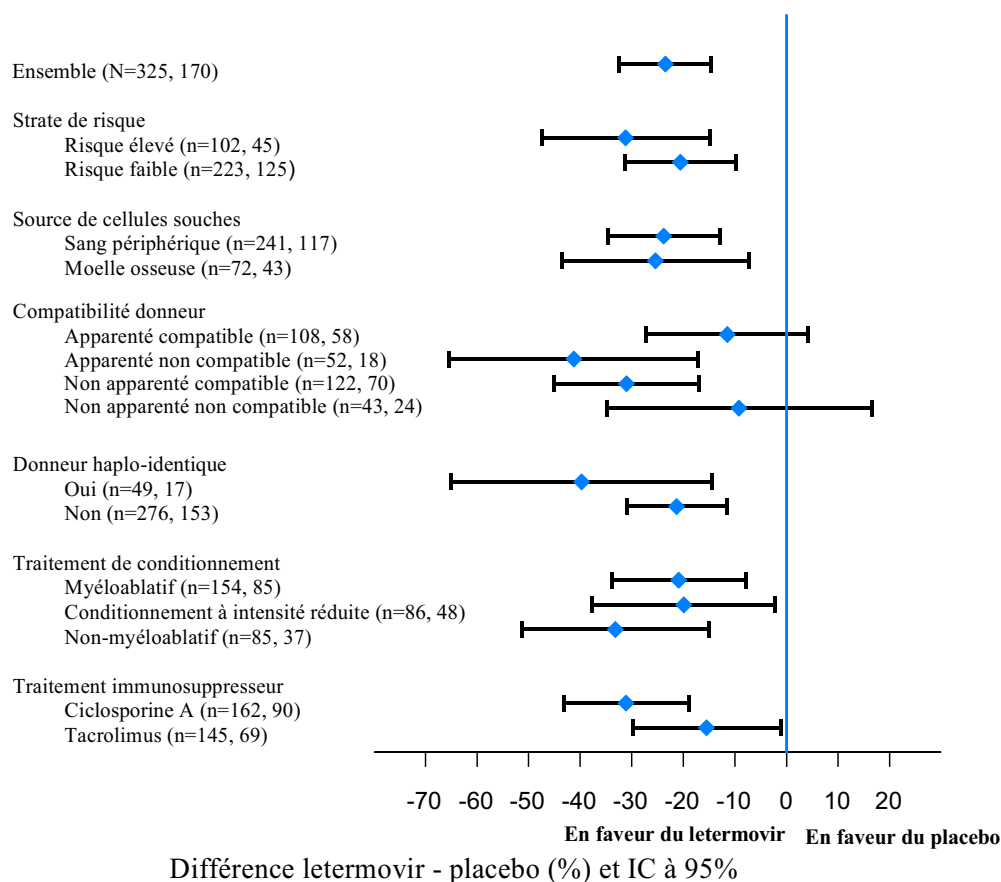


Nombre de patients à risque			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

Le letermovir a démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans l'analyse du critère principal d'évaluation, comme le montre le Tableau 5. La différence estimée du traitement de -16,1 % était statistiquement significative (valeur de p unilatérale = 0,0005). L'efficacité a systématiquement été en faveur du letermovir dans les sous-groupes de patients selon leurs caractéristiques (âge, sexe, origine ethnique) et selon les facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives.

Tableau 5 : P040 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de GCSH présentant un risque d'infection et de maladie à CMV tardives (approche d'échec observé, population FAS)

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

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

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

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

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

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

Critère principal d'efficacité

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

Le letermovir a démontré une non-infériorité par rapport au valganciclovir dans l'analyse du critère d'évaluation principal, comme le montre le Tableau 6.

Tableau 6 : P002 : Résultats d'efficacité chez les receveurs de greffe rénale (approche d'échec observé, population FAS)

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

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

[†] Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements en pourcentage de réponse ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée en fonction des strates, en pondérant la différence en fonction de la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par bras pour chaque strate (utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant

l'induction).

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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

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

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

Population pédiatrique

P030 : receveurs pédiatriques d'une greffe allogénique de cellules souches hémapoïétiques

Afin d'évaluer la prophylaxie par le letermovir comme stratégie préventive contre l'infection ou la maladie à CMV chez les enfants receveurs de greffe, l'efficacité du letermovir a été évaluée lors d'un essai de phase 2b (P030) multicentrique, en ouvert, à un seul bras chez des enfants receveurs d'une GCSH allogénique. Le médicament à l'étude a été initié après la GCSH (Jour 0 - 28 post-GCSH) et poursuivi jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH. Le médicament à l'étude a été administré soit par voie orale soit par voie intraveineuse ; la dose de letermovir était déterminée en fonction de l'âge, du poids corporel et de la formulation.

Parmi les 63 patients traités, 8 étaient âgés de 0 à moins de 2 ans, 27 étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 28 étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. A l'inclusion, 87 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 67 % recevaient de la ciclosporine, et 27 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (18 %) et l'anémie aplasique (10 %) dans la population globale, ainsi que le déficit immunitaire combiné (37,5 %) et la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (25,0 %) chez les enfants de moins de 2 ans.

Critère secondaire d'efficacité

Les critères d'efficacité de l'étude P030 étaient secondaires et comprenaient l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et jusqu'à la Semaine 24 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative était de 7,1 % et 10,7 % jusqu'à la Semaine 14 post-GCSH et la Semaine 24 post-GCSH, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets sains adultes, la pharmacocinétique du letermovir a été caractérisée après administration par voie orale et voie intraveineuse. L'exposition au letermovir a augmenté d'une manière plus que proportionnelle à la dose, aussi bien avec l'administration par voie orale que par voie intraveineuse. Il est probable que le mécanisme soit la saturation/l'auto-inhibition des O1TP1B1/3. La pharmacocinétique du letermovir a également été caractérisée après une administration par voie orale et intraveineuse chez des adultes receveurs de GCSH (voir Tableau 7) et chez des receveurs pédiatriques de GCSH (voir Tableau 9 et Tableau 10) et après une administration par voie orale chez des adultes receveurs de greffe rénale (voir Tableau 8).

Sujets sains adultes

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

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

Adultes receveurs de GCSH

L'ASC du letermovir a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données de l'étude P001 de phase 3 (voir Tableau 7). Les différences d'exposition entre les schémas posologiques ne sont pas cliniquement pertinentes ; l'efficacité était maintenue sur l'ensemble de l'intervalle d'exposition observé dans P001.

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

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	34 400 (16 900 ; 73 700)
480 mg par voie intraveineuse, pas de ciclosporine	100 000 (65 300 ; 148 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	60 800 (28 700 ; 122 000)
240 mg par voie intraveineuse, avec ciclosporine	70 300 (46 200 ; 106 000)
* Estimations post-hoc populationnelles réalisées à partir de l'analyse PK sur les données de l'étude de phase 3	

Adultes receveurs d'une greffe rénale

L'ASC du letermovir a été estimée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de l'étude P002 de phase 3 (voir Tableau 8). L'efficacité était cohérente sur l'ensemble de l'intervalle des expositions observées dans P002.

Tableau 8 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir chez les adultes receveurs de greffe rénale

Schéma posologique	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
480 mg par voie orale, pas de ciclosporine	62 200 (28 900 ; 145 000)
240 mg par voie orale, avec ciclosporine	57 700 (26 900 ; 135 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population de phase 3 avec une variabilité interindividuelle. Remarque : la pharmacocinétique du letermovir n'a pas été étudiée après une administration intraveineuse chez des receveurs de greffe rénale ; cependant, l'ASC prévisionnelle après l'administration intraveineuse est similaire à l'ASC prévue par le modèle après l'administration intraveineuse chez les receveurs de GCSH (voir Tableau 7).	

Absorption

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

Effet de la ciclosporine

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

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose recommandée de letermovir est 240 mg une fois par jour chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2). Si le letermovir par voie orale est co-administré avec de la ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg, la dose doit être diminuée (voir rubrique 4.2).

Effet des aliments

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 480 mg de letermovir en comprimé avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a eu aucun effet sur l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 30 % des pics de concentration (C_{max}) de letermovir. Les comprimés de letermovir peuvent être administrés par voie orale avec ou sans aliments comme cela a été fait lors des essais cliniques (voir rubrique 4.2).

Chez des sujets sains adultes, l'administration orale d'une dose unique de 240 mg de letermovir en granulés avec des aliments mous (pudding ou compote de pommes) a entraîné une augmentation d'environ 13 % et 20 % de l'exposition totale (ASC) et a donné lieu à une augmentation d'environ 25 % et 33 % des pics de concentrations (C_{max}) de letermovir. Les granulés de letermovir peuvent être administrés avec des aliments mous, comme cela a été fait dans l'essai pédiatrique (voir rubrique 4.2).

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Excrétion

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

Pharmacocinétiques dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Étude clinique dans une population présentant une insuffisance rénale

L'ASC du letermovir libre était respectivement d'environ 115 et était de 81 % plus élevée chez les sujets adultes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 31 à 56,8 mL/min/1,73 m²) et sévère (DFGe de 11,9 à 28,1 mL/min/1,73 m²) que chez les sujets sains adultes. Les modifications de l'exposition au letermovir en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

Post-greffe rénale (P002)

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

Poids

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

Origine ethnique

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

Sexe

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

L'ASC du letermovir chez les receveurs pédiatriques de GCSH a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données pharmacocinétiques observées lors de l'étude P030 (voir Tableau 9 et Tableau 10). Les expositions des enfants receveurs de GCSH parmi toutes les tranches de poids corporel se situent dans la fourchette des expositions obtenues dans les expositions de référence des adultes receveurs de GCSH (voir Tableau 7).

Tableau 9 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir administré par voie orale chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie orale, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie orale, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	30 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

Tableau 10 : Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir administré par voie intraveineuse chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie intraveineuse, pas de ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie intraveineuse, avec ciclosporine	Médiane (Intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg à moins de 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.				

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

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

expositions respectivement jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures aux expositions observées chez l'Homme à la DRH. La pertinence chez l'Homme est inconnue.

Cancérogénèse

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

Mutagenèse

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

Reproduction

Fertilité

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

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

Développement

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en polyéthylène téréphtalate (PET)/Aluminium/Polyéthylène à basse densité linéaire (LLDPE). Chaque boîte contient 30 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation

Les granulés de PREVYMIS sont administrés par voie orale mélangés à un aliment mou ou via une sonde nasogastrique (NG) ou une sonde gastrique (G).

Préparation et administration en mélange avec un aliment mou

Voir les **Instructions pour l'utilisation** pour plus de détails sur la préparation et l'administration des granulés de PREVYMIS mélangés à un aliment mou.

- Ne pas écraser ou mâcher les granulés de PREVYMIS.
- Saupoudrer les granulés de PREVYMIS sur 1 à 3 cuillères à café d'aliment mou dont la température est égale ou inférieure à la température ambiante. Ne pas utiliser d'aliments chauds. La compote de pommes ou le yaourt sont des exemples d'aliments mous.
- Mélanger les granulés de PREVYMIS à un aliment mou.
- Administrer la totalité du mélange dans les 10 minutes suivant le mélange des granulés de PREVYMIS avec un aliment mou.

Préparation et administration par sonde NG ou sonde G

Voir les **Instructions pour l'utilisation**, Tableau 11 (sonde NG) et Tableau 12 (sonde G) pour plus de détails sur la préparation et l'administration de PREVYMIS granulés par sonde NG ou sonde G.

- Introduire un volume initial de liquide à température ambiante (lait, jus de pomme, lait infantile ou eau) dans un gobelet à médicaments à l'aide de la seringue. Ne pas mélanger les granulés de PREVYMIS avec de l'eau lors de l'administration par sonde gastrique. Ne pas mélanger les granulés de PREVYMIS avec un liquide chaud ou froid (réfrigéré).
- Verser les granulés de PREVYMIS dans le liquide contenu dans le gobelet à médicaments.
- Attendre 10 minutes. Ne pas secouer ou faire tourner le gobelet à médicaments. Les granulés de PREVYMIS ne se dissoudront pas mais se ramolliront ou se désagrégeront.
- Remuez le mélange à l'aide de la seringue. Administrer la totalité du mélange à l'aide de la seringue et de la sonde NG ou de la sonde G.

- Introduire un volume de rinçage à température ambiante (lait, jus de pomme, lait infantile ou eau) dans le gobelet à médicaments à l'aide de la seringue. Ne pas rincer le gobelet à médicaments avec de l'eau lors de l'administration de PREVYMIS par sonde G.
- Remuez le mélange à l'aide de la seringue. Administrer la totalité du mélange à l'aide de la seringue et de la sonde NG ou de la sonde G.
- Rincez la sonde NG ou la sonde G avec le volume d'eau recommandé par le fabricant.

Tableau 11 : Recommandations pour l'administration de PREVYMIS granulés en sachets par sonde NG

Dosage	Sonde NG*	Type de liquide	Type de seringue†	Récipient de mélange	Volume initial (mL)	Volume de rinçage (mL)
120 mg à 480 mg	Toute sonde NG ≥ 8 Fr	Lait, jus de pomme, lait infantile, ou eau	Seringue ENFit ou à embout de cathéter de taille appropriée	Gobelet à médicaments	15	15
40 mg à 80 mg	Sonde NG PUR 5 Fr ou Toute sonde NG ≥ 6 Fr				3	2
* Fr = French ; PUR = polyuréthane † Avec une seringue ENFit, une paille pour médicament (grand diamètre) est nécessaire pour faciliter le prélèvement du mélange du gobelet à médicaments.						

Tableau 12 : Recommandations pour l'administration de PREVYMIS granulés en sachets par sonde G

Dosage	Sonde G*	Type de liquide	Type de seringue†	Récipient de mélange	Volume initial (mL)	Volume de rinçage (mL)
120 mg à 480 mg	Toute sonde G	Lait, jus de pomme, lait infantile Ne pas utiliser d'eau	Seringue ENFit ou à embout de cathéter de taille appropriée	Gobelet à médicaments	15	15
40 mg à 80 mg	Toute sonde G 12 Fr				3	2
* Fr = French						
† Avec la seringue ENFit, une paille pour médicament (grand diamètre) est nécessaire pour faciliter le prélèvement du mélange du gobelet à médicaments.						

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

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

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

EU/1/17/1245/005
 EU/1/17/1245/006

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

Date de première autorisation : 8 janvier 2018

Date de dernier renouvellement : 24 Août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur pour comprimés pelliculés à 240 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé
letermovir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de letermovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

EU/1/17/1245/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PREVYMIS 240 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Plaquette pour comprimés pelliculés à 240 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg comprimé
letermovir

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

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour comprimés pelliculés à 480 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé
letermovir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 480 mg de letermovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

EU/1/17/1245/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PREVYMIS 480 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Plaquette pour comprimés pelliculés à 480 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 480 mg comprimé
letermovir

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

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour solution à diluer pour perfusion à 240 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion
letermovir

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

EU/1/17/1245/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Etiquette du flacon pour solution à diluer pour perfusion à 240 mg

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

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

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour solution à diluer pour perfusion à 480 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion
letermovir

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

EU/1/17/1245/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Etiquette flacon pour solution à diluer pour perfusion à 480 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour granulés en sachet de 20 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet
letermovir

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

Chaque sachet de granulés contient 20 mg de letermovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avant utilisation, lire la notice et les instructions pour l'utilisation.

Voie orale

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/17/1245/005

13. NUMÉRO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PREVYMIS 20 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Sachet de 20 mg granulés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 20 mg granulés
letermovir

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour granulés en sachet de 120 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 120 mg granulés en sachet
letermovir

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

Chaque sachet de granulés contient 120 mg de letermovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avant utilisation, lire la notice et les instructions d'utilisation.

Voie orale

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/17/1245/006

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PREVYMIS 120 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Sachet de 120 mg granulés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVYMIS 120 mg granulés
letermovir

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MSD

B. NOTICE

Notice : Information du patient

PREVYMIS 240 mg comprimé pelliculé

PREVYMIS 480 mg comprimé pelliculé

letermovir

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

PREVYMIS est un médicament destiné :

- aux adultes et aux enfants pesant au moins 15 kg qui ont récemment reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse)
- aux adultes et aux enfants pesants au moins 40 kg qui ont récemment reçu une greffe rénale.

Ce médicament vous aide à ne pas tomber malade à cause du CMV (« cytomégalo virus »).

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

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

Ne prenez jamais PREVYMIS :

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

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

- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

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

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

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

Avertissements et précautions

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

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

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazole

Enfants et adolescents

PREVYMIS ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 5 kg qui ont reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse) ou chez les enfants pesant moins de 40 kg qui ont reçu une greffe rénale, car PREVYMIS n'a pas été étudié dans ces groupes.

Autres médicaments et PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

PREVYMIS contient du lactose

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

PREVYMIS contient du sodium

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

3. Comment prendre PREVYMIS

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

Quelle est la dose à prendre

Votre dose de PREVYMIS dépend de votre poids et de si vous prenez également de la ciclosporine. Votre médecin vous indiquera le nombre de comprimés à prendre.

- Prenez PREVYMIS comme indiqué une fois par jour.
- Prenez PREVYMIS à la même heure chaque jour.
- Prenez-le avec ou sans nourriture.

Les doses orales recommandées de PREVYMIS sont indiquées dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

Tableau 1 : Doses recommandées de PREVYMIS comprimés pelliculés sans ciclosporine

Poids	Dose orale quotidienne de PREVYMIS	Nombre de comprimés de PREVYMIS une fois par jour
30 kg et plus	480 mg	Un comprimé de 480 mg ou Deux comprimés de 240 mg
De 15 kg à moins de 30 kg	240 mg	Un comprimé de 240 mg

Tableau 2: Doses recommandées de PREVYMIS comprimés pelliculés avec ciclosporine

Poids	Dose orale quotidienne de PREVYMIS	Nombre de comprimés de PREVYMIS une fois par jour
30 kg et plus	240 mg	Un comprimé de 240 mg
De 15 kg à moins de 30 kg	120 mg	Se référer à la notice de PREVYMIS granulés en sachet

Comment prendre PREVYMIS

- Avalez le comprimé entier avec un peu d'eau. Ne pas casser, écraser ou croquer le comprimé car ces méthodes n'ont pas été étudiées.

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

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

Si vous oubliez de prendre PREVYMIS

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

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

N'arrêtez pas de prendre PREVYMIS

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- vomissements

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

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

- sensation d'épuisement (fatigue)
- gonflement des mains ou des pieds

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver PREVYMIS

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PREVYMIS

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

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

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

Pelliculage

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

Comment se présente PREVYMIS et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

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

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

Notice : Information du patient

PREVYMIS 240 mg solution à diluer pour perfusion

PREVYMIS 480 mg solution à diluer pour perfusion

letermovir

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

PREVYMIS est un médicament destiné :

- aux adultes et aux enfants pesant au moins 5 kg qui ont récemment reçu une greffe de cellules souches (greffe de moelle osseuse)
- aux adultes et aux enfants pesant au moins 40 kg qui ont récemment reçu une greffe rénale.

Ce médicament vous aide à ne pas tomber malade à cause du CMV (« cytomégalovirus »).

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

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

Vous ne devez jamais recevoir PREVYMIS :

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

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

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

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

Avertissements et précautions

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

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

- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazole

Enfants et adolescents

PREVYMIS ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 5 kg qui ont reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse) ou chez les enfants pesant moins de 40 kg qui ont reçu une greffe rénale, car PREVYMIS n'a pas été étudié dans ces groupes.

Autres médicaments et PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

PREVYMIS contient du sodium

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

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

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

PREVYMIS contient de la cyclodextrine

Chaque dose de 40 mg de ce médicament contient 300 mg de cyclodextrine.

Chaque dose de 60 mg de ce médicament contient 450 mg de cyclodextrine.

Chaque dose de 120 mg de ce médicament contient 900 mg de cyclodextrine.

Chaque dose de 240 mg de ce médicament contient 1 800 mg de cyclodextrine.

Chaque dose de 480 mg de ce médicament contient 3 600 mg de cyclodextrine.

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

3. Comment recevoir PREVYMIS

Votre dose de PREVYMIS dépend de votre poids et de si vous prenez également de la ciclosporine. Votre médecin décidera de la dose correcte de PREVYMIS.

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

Les doses intraveineuses recommandées de PREVYMIS sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Dose recommandée de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion sans ou avec ciclosporine

Poids	Dose intraveineuse quotidienne sans ciclosporine	Dose intraveineuse quotidienne avec ciclosporine
30 kg et plus	480 mg	240 mg
Poids	Dose intraveineuse quotidienne sans ou avec ciclosporine	

15 kg à moins de 30 kg	120 mg
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg

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

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

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir PREVYMIS

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

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- vomissements

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PREVYMIS

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

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

Comment se présente PREVYMIS et contenu de l'emballage extérieur

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

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

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

Instructions d'administration pour PREVYMIS solution à diluer pour perfusion

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

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

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

Préparation

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

- Examiner le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration et de particules avant dilution. PREVYMIS solution à diluer pour perfusion est une solution limpide, incolore et peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches liées au produit.
- Ne pas utiliser le flacon si la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des matières autres que quelques petites particules translucides ou blanches.
- Ne pas utiliser PREVYMIS solution à diluer pour perfusion avec des poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion contenant du polyuréthane ou du plastifiant phtalate de diéthylhexyle (DEHP). Les matériaux sans phtalate sont aussi sans DEHP.
- Ne pas secouer le flacon de PREVYMIS.
- Pour la dose de **480 mg ou de 240 mg**, ajouter un flacon à dose unique (soit 12 mL (dose de 240 mg) soit 24 mL (dose de 480 mg)) de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion dans une poche intraveineuse de 250 mL préremplie contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % soit du glucose à 5 % et mélanger la solution diluée par inversion délicate. Ne pas secouer. Si un flacon est ajouté à une poche de diluant intraveineux de 250 mL, les fourchettes de concentrations finales de letermovir sont de 0,9 mg/mL (pour une dose de 240 mg) et de 1,8 mg/mL (pour une dose de 480 mg).

Pour la dose de **120 mg ou de 60 mg**, préparer PREVYMIS solution à diluer pour perfusion selon le Tableau 1 ci-dessous dans du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 5 %, et mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer.

Pour la **dose de 40 mg**, préparer PREVYMIS solution à diluer pour perfusion selon le tableau 2 ci-dessous dans du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 5 %, et mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer.

Tableau 1 : Préparation de PREVYMIS solution intraveineuse aux doses de 120 mg ou 60 mg

Dose intraveineuse	Volume de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion à 20 mg/ml	Volume final de perfusion	Concentration finale de letermovir
120 mg	6 mL à 20 mg/mL	75 mL	1,6 mg/mL
60 mg	3 mL à 20 mg/mL	50 mL	1,2 mg/mL

Tableau 2 : Préparation de PREVYMIS solution intraveineuse à la dose de 40 mg

Dose intraveineuse	Volume de PREVYMIS en dilution à 2 mg/mL (1:10)*	Volume final de perfusion	Concentration finale de letermovir
40 mg	20 mL à 2 mg/mL	20 mL	2 mg/mL

* Pour préparer une dilution de PREVYMIS à 2 mg/mL, ajouter 5 mL du flacon de PREVYMIS solution à diluer pour perfusion à 20 mg/mL dans 45 mL de diluant (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou glucose à 5 %) et mélanger délicatement.

- 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.

Administration

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

Solutions intraveineuses et autres médicaments compatibles

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

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

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

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

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

- | | |
|---|--------------------------------------|
| • Amphotéricine B (complexe lipidique) [†] | • 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 6.2).

Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion compatibles

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

Matériaux des poches intraveineuses

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

Matériaux des sets de perfusion

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

Plastifiants

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

Cathéters

Polyuréthane radio-opaque

Médicaments incompatibles

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

Poches intraveineuses et matériaux des sets de perfusion incompatibles

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

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

Notice : Information du patient

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet

PREVYMIS 120 mg granulés en sachet

letermovir

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

PREVYMIS est un médicament destiné :

- aux adultes et aux enfants pesant au moins 5 kg qui ont récemment reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse)
- aux adultes et aux enfants pesant au moins 40 kg qui ont récemment reçu une greffe rénale.

Ce médicament vous aide à ne pas tomber malade à cause du CMV (« cytomégalo virus »).

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

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

Ne prenez jamais PREVYMIS :

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

- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

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

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

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

Avertissements et précautions

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

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

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazole

Enfants et adolescents

PREVYMIS ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 5 kg qui ont reçu une greffe de cellules souches (moelle osseuse) ou chez les enfants pesant moins de 40 kg qui ont reçu une greffe rénale, car PREVYMIS n'a pas été étudié dans ces groupes.

Autres médicaments et PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

PREVYMIS contient du lactose

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

PREVYMIS contient du sodium

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

3. Comment prendre PREVYMIS

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

Quelle est la dose à prendre

Votre dose de PREVYMIS dépend de votre poids et de si vous prenez également de la ciclosporine. Votre médecin vous indiquera le nombre de sachets à prendre.

- Prenez PREVYMIS comme indiqué une fois par jour.

Les doses orales recommandées de PREVYMIS sont indiquées dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

Tableau 1 : Doses recommandées de PREVYMIS granulés en sachet sans ciclosporine

Poids	Dose orale de PREVYMIS par jour	Nombre de sachet de PREVYMIS une fois par jour
30 kg et plus	480 mg	Quatre sachets de 120 mg
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	Deux sachets de 120 mg
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	Un sachet de 120 mg
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	Quatre sachets de 20 mg

Tableau 2 : Doses recommandées de PREVYMIS granulés en sachet avec ciclosporine

Poids	Dose orale de PREVYMIS par jour	Nombre de sachet de PREVYMIS une fois par jour
30 kg et plus	240 mg	Deux sachets de 120 mg
15 kg à moins de 30 kg	120 mg	Un sachet de 120 mg

7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg	Trois sachets de 20 mg
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg	Deux sachets de 20 mg

Comment prendre PREVYMIS

- Voir les **Instructions pour l'Utilisation** pour savoir comment bien préparer et prendre une dose de PREVYMIS. Conservez les instructions pour l'utilisation et suivez-les à chaque fois que vous préparez et prenez le médicament.
- Contactez votre médecin si vous avez des questions sur la façon de prendre PREVYMIS.

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

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

Si vous oubliez de prendre PREVYMIS

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

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose double de PREVYMIS simultanément pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- Si vous oubliez une dose, si vous ne prenez pas la totalité de la dose ou si vous en recrachez, appelez votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

N'arrêtez pas de prendre PREVYMIS

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- vomissements

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

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

- gonflement des mains ou des pieds

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver PREVYMIS

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PREVYMIS

PREVYMIS 20 mg granulés en sachets :

La substance active est : letermovir. Chaque sachet contient 20 mg de letermovir.

PREVYMIS 120 mg granulés en sachets :

La substance active est : letermovir. Chaque sachet contient 120 mg de letermovir.

Les autres composants sont : Cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), povidone (E1201), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b), lactose monohydraté, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Voir rubrique 2 « PREVYMIS contient du lactose » et « PREVYMIS contient du sodium ».

Comment se présente PREVYMIS et contenu de l'emballage extérieur

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet sont des granulés beiges.

PREVYMIS 120 mg granulés en sachet sont des granulés beiges.

Les granulés sont conditionnés en sachets.

- Boîte de 30 sachets.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Instructions pour l'Utilisation
Important : lisez d'abord ce livret

PREVYMIS 20 mg granulés en sachet
PREVYMIS 120 mg granulés en sachet

letermovir

Ce livret « Instructions pour l'Utilisation » contient des informations sur la façon de prendre
PREVYMIS

Informations importantes à connaître avant de prendre PREVYMIS

- Prenez PREVYMIS par la bouche (voie orale) ou par sonde d'alimentation.
 - **Ne pas** écraser ou mâcher PREVYMIS.
- Quand le prendre :
 - Prenez le médicament à peu près à la même heure chaque jour.
- Quelle quantité prendre :
 - Votre médecin vous indiquera la quantité (dose) qui vous convient, en fonction de votre poids et si vous prenez également de la ciclosporine.
 - Prenez la dose complète à chaque fois.
 - Conservez vos rendez-vous de consultation avec votre médecin car votre dose peut changer.

Appelez votre médecin si vous oubliez une dose, si vous ne prenez pas une dose complète, ou si vous en recrachez.

Comment prendre PREVYMIS

Discutez avec votre médecin de la façon de prendre ce médicament.

Prenez PREVYMIS de l'UNE de ces façons :

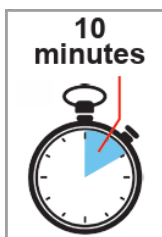
- Mélanger avec un aliment mou – voir la rubrique « Mélanger avec un aliment mou ».
- Administrer par une sonde d'alimentation – voir la rubrique « Administrer par une sonde d'alimentation ».

Mélanger avec un aliment mou



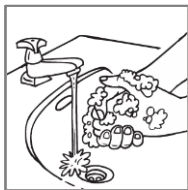
Information importante concernant le mélange de PREVYMIS avec un aliment mou

- Utilisez uniquement des aliments à température ambiante ou froids.
 - **Ne pas** utiliser d'aliment chaud.

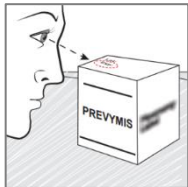


- Le timing est important ! Avant de commencer, assurez-vous que vous êtes prêt !
 - Vous devez prendre tout le mélange dans les 10 minutes suivant le mélange de PREVYMIS avec la nourriture.

Mélanger avec un aliment mou



Étape 1 : Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, séchez-vous les mains.



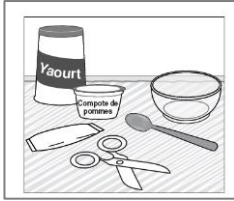
Étape 2 : Vérifiez la date de péremption située sur le dessus de la boîte.

- **Ne pas** utiliser si PREVYMIS est périmé.

Mélanger avec un aliment mou

Remarque : votre médecin vous indiquera le nombre de sachets nécessaire pour votre dose.

Étape 3 : Rassemblez tous vos éléments sur une surface propre.



- Le nombre de sachets conseillé par votre médecin
- Ciseaux
- Petit bol
- Cuillère à café (petite cuillère)

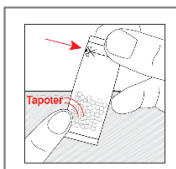
Étape 4 : Choisissez un aliment mou que vous appréciez, comme de la compote de pommes ou du yaourt.

- **N'utilisez pas** d'aliments chauds.

Mélanger avec des aliments mous



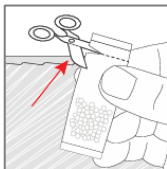
Étape 5 : Mettez 1 à 3 cuillères à café (petites cuillères) d'aliments mous dans le petit bol.



Étape 6 : Tapotez le(s) sachet(s) pour détacher les granules jusqu'au fond du(des) sachet(s).

- Tenez le(s) sachet(s) avec la ligne pointillée en haut.

Mélanger avec des aliments mous



Étape 7 : Découpez le(s) sachet(s) avec des ciseaux au niveau de la ligne pointillée.



Étape 8 : Tapotez légèrement le(s) sachet(s) pour saupoudrer délicatement tous les granulés sur les aliments mous dans le même petit bol.

- Assurez-vous que tous les granulés vont dans le petit bol.
- Assurez-vous que le(s) sachet(s) est(sont) vide(s).
- Si des granulés se renversent, appelez votre médecin.

Mélanger avec des aliments mous



Étape 9 : Utilisez la cuillère pour mélanger délicatement les aliments et PREVYMIS ensemble.

Mélanger avec des aliments mous



Étape 10 : Prenez TOUT le mélange PREVYMIS

- Une fois terminé, vérifiez qu'il ne reste aucun granulé dans le bol ou sur la cuillère.
- Si vous avez faim, vous pouvez manger plus de nourriture ou un repas par la suite.

Si vous ne terminez pas la totalité du mélange PREVYMIS ou si vous en crachez un peu, appelez votre médecin.

Le timing est important ! Vous devez manger la totalité du mélange dans les 10 minutes suivant le mélange de PREVYMIS avec la nourriture.

Mélanger avec des aliments mous



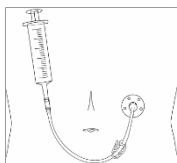
Étape 11 : Nettoyer.

- Jetez le(s) sachet(s) vide(s) à la poubelle.
- Lavez le petit bol et la cuillère avec de l'eau et du savon.
- Mettez le tout dans un endroit propre et sec.

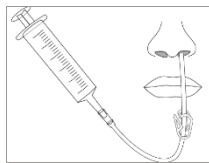
Pour plus d'informations, voir les rubriques « Comment conserver les sachets de PREVYMIS » et « En savoir plus sur PREVYMIS ».

Administrer par sonde d'alimentation

Ces instructions s'adressent uniquement aux patients équipés d'une sonde d'alimentation.



Sonde gastrique (sonde G)

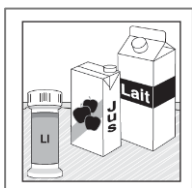


Sonde nasogastrique (sonde NG)

Demandez à votre médecin comment administrer PREVYMIS par sonde d'alimentation et comment nettoyer la sonde d'alimentation.

Administerer par sonde d'alimentation

Informations importantes concernant le mélange de PREVYMIS avec un liquide



- PREVYMIS doit être mélangé avec du lait, du jus de pomme ou du lait infantile (LI). PREVYMIS peut également être mélangé avec de l'eau, mais uniquement lorsque PREVYMIS est administré par sonde NG.
 - Laisser les liquides atteindre la température ambiante.
 - **Ne pas** mélanger PREVYMIS avec un liquide chaud ou froid (réfrigéré).

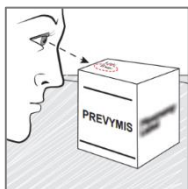


- Le timing est important ! Avant de commencer, assurez-vous d'être prêt !
 - Après avoir mélangé PREVYMIS avec du liquide, vous devez attendre au moins 10 minutes avant de l'administrer. Cela permet aux granulés de se désagréger afin qu'ils ne bloquent pas la sonde d'alimentation.
 - Une fois que c'est prêt, suivez **immédiatement** les étapes pour administrer le mélange.

Administrar par sonde d'alimentation



Étape 1 : Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, séchez-vous les mains.



Étape 2 : Vérifiez la date de péremption située sur le dessus de la boîte.

- **Ne pas utiliser si PREVYMIS est périmé.**

Administrer par sonde d'alimentation

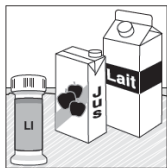
Remarque : votre médecin vous indiquera le nombre de sachets nécessaire pour votre dose.



Étape 3 : Rassemblez tous vos éléments sur une surface propre.

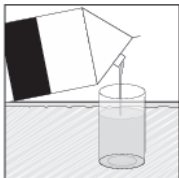
- Le nombre de sachets conseillé par votre médecin
- Ciseaux
- Horloge ou minuteur
- Petit verre
- Seringue pour sonde d'alimentation fournie par votre médecin ou votre pharmacien
- Gobelet à médicament (15 à 30 mL) fourni par votre médecin ou votre pharmacien

Administrar par sode d'alimentation



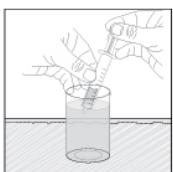
Étape 4 : Choisissez un liquide : lait, jus de pomme ou lait infantile (LI).

- De l'eau peut également être utilisé, mais uniquement lorsque PREVYMIS est administré par une sode NG.



Étape 5 : Versez une petite quantité de liquide dans le verre.

- Laisser les liquides atteindre la température ambiante.
- **Ne pas** utiliser de liquide chaud ou froid (réfrigéré).



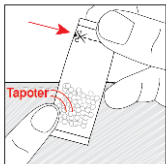
Étape 6 : Tirez sur le piston de la seringue pour recueillir le liquide du verre dans la seringue.

- Votre médecin vous dira quelle quantité de liquide utiliser.

Administrar par sonde d'alimentation



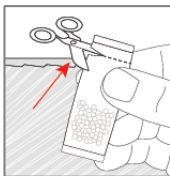
Étape 7 : Videz le liquide de la seringue dans le petit gobelet à médicament propre.



Étape 8 : Tapotez le(s) sachet(s) pour détacher les granulés du fond du(des) sachet(s).

- Tenez le(s) sachet(s) avec la ligne pointillée en haut.

Administerer par sonde d'alimentation



Étape 9 : Découpez le(s) sachet(s) avec des ciseaux au niveau de la ligne pointillée.



Étape 10 : Tapotez légèrement le(s) sachet(s) pour verser délicatement dans le même gobelet à médicament.

- Assurez-vous que tous les granulés vont dans le gobelet à médicament.
- Assurez-vous que le(s) sachet(s) est(sont) vide(s).
- Si des granulés se renversent, appelez votre médecin.

Administrar par sonde d'alimentation



Étape 11 : Utilisez une horloge ou un minuteur et attendez 10 minutes.

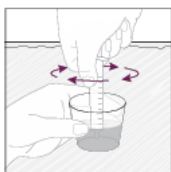
- **Ne pas** secouer ni faire tourner le gobelet à médicament

Important : En attendant, conservez le gobelet à médicament dans un endroit sûr, hors de portée des enfants.



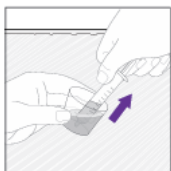
- PREVYMIS ne se dissoudra pas mais se ramollira ou se désagrégera.
- Après 10 minutes, le mélange sera prêt à l'emploi.
- Une fois prêt, suivez les étapes 12 à 19 pour administrer le mélange.

Administerer par sonde d'alimentation



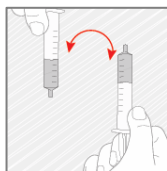
Étape 12 : Remuez doucement le mélange avec l'embout de la seringue.

- **Ne pas** secouer ou faire tourner le gobelet à médicament.



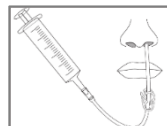
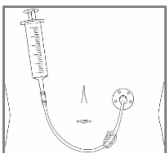
Étape 13 : Inclinez le gobelet à médicament et tirez sur le piston de la seringue pour récupérer tout le mélange du gobelet à médicament.

Administrar par sonde d'alimentation

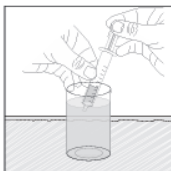


Étape 14 : Administrez le mélange PREVYMIS.

- Retournez doucement la seringue pour éviter que le médicament ne se dépose.
 - **Ne pas** secouer la seringue car cela pourrait provoquer la formation de bulles d'air.
- Fixez la seringue à la sonde d'alimentation.
- Appuyez lentement sur le piston pour faire avancer le mélange dans la sonde d'alimentation.

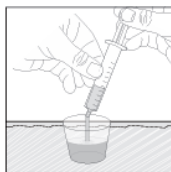


Administrar par sonde d'alimentation



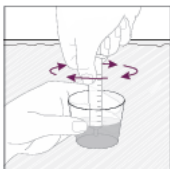
Étape 15 : Pour rincer, utilisez la même seringue et tirez sur le piston de la seringue pour recueillir le liquide du même verre.

- Votre médecin vous dira quelle quantité de liquide prendre.



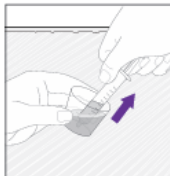
Étape 16 : Appuyez lentement sur le piston pour ajouter le liquide de la seringue dans le même gobelet à médicament.

Administrer par sonde d'alimentation



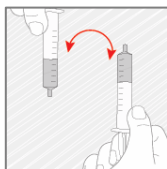
Étape 17 : Remuez doucement le mélange avec l'embout de la seringue.

- **Ne pas** secouer ni faire tourner le gobelet à médicament.



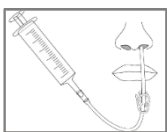
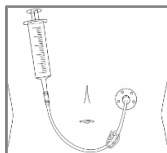
Étape 18 : Inclinez le gobelet à médicament et tirez sur le piston de la seringue pour récupérer tout le mélange du gobelet à médicament.

Administrer par sonde d'alimentation



Étape 19 : Administrez le mélange de rinçage.

- Retournez doucement la seringue pour éviter que le médicament ne se dépose.
 - **Ne pas** secouer la seringue car cela pourrait provoquer la formation de bulles d'air.
- Fixez la seringue à la sonde d'alimentation.
- Appuyez lentement sur le piston pour faire avancer le mélange dans la sonde d'alimentation.

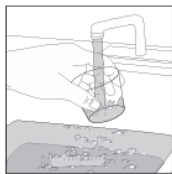


Si la totalité du mélange de PREVYMIS n'est pas terminée, appelez votre médecin.

Administrer par sonde d'alimentation

Étape 20 : Rincez immédiatement la sonde d'alimentation avec de l'eau.

- Demandez à votre médecin quelle quantité d'eau utiliser.



Étape 21 : Nettoyer

- Jetez le(s) sachet(s) vide(s) à la poubelle.
- Lavez à la main la seringue et le gobelet à médicament avec de l'eau chaude et du liquide vaisselle.
 - **Ne pas** laver la seringue et le gobelet à médicament au lave-vaisselle.
 - **Ne pas** faire bouillir la seringue et le gobelet à médicament.
- Mettez le tout dans un endroit propre et sec.

Pour plus d'informations, voir les rubriques « Comment conserver les sachets de PREVYMIS » et « En savoir plus sur PREVYMIS ».

Comment conserver les sachets de PREVYMIS

- PREVYMIS ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.
- Conservez ce produit et tout médicament hors de portée des enfants.

En savoir plus sur PREVYMIS

Pour plus d'informations sur l'utilisation de PREVYMIS, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien et lisez la notice de PREVYMIS.