

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **PREVMIS®**

comprimés de létermovir
comprimés à 240 mg et à 480 mg pour administration orale

létermovir pour injection
solution pour injection à 20 mg/mL, dose de 240 mg/flacon et de 480 mg/flacon
pour administration intraveineuse

Antiviral

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
2017-11-01
Date de révision :
2024-03-13

Numéro de contrôle de la présentation : 273906

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	14

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	16
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	27
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	28
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	32
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	32
14.1	Études cliniques par indication	32
	Adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique [R+].....	32
	Adultes séronégatifs pour le CMV ayant reçu une greffe de rein d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-]	38
15	MICROBIOLOGIE	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PREVYMIS® (létermovir) est indiqué :

- en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique [R+].
- en prophylaxie d'une maladie à CMV chez les adultes ayant reçu une greffe de rein et qui présentent un risque élevé (donneur séropositif pour le CMV [D+] / receveur séronégatif pour le CMV [R-]).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Lors des études de phase III menées auprès de receveurs d'une GCSH ainsi que lors de l'étude de phase III menée auprès de receveurs d'une greffe de rein, l'innocuité et l'efficacité étaient comparables chez les sujets plus âgés et les sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

PREVYMIS® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

Pimozide

L'administration concomitante de PREVYMIS® peut accroître les concentrations de pimozide en raison de l'inhibition du cytochrome P450 3A (CYP3A) par le létermovir, et entraîner un allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Alcaloïdes de l'ergot

L'administration concomitante de PREVYMIS® peut accroître les concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine) en raison de l'inhibition du CYP3A par le létermovir, ce qui peut entraîner de l'ergotisme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Cyclosporine avec lovastatine, rosuvastatine ou simvastatine

L'administration concomitante de PREVYMIS® et de cyclosporine est contre-indiquée, car elle peut considérablement accroître les concentrations de la lovastatine, de la rosuvastatine ou de la simvastatine, ce qui peut entraîner une myopathie ou une rhabdomyolyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Cyclosporine avec bosentan

L'administration concomitante de PREVYMIS® et de cyclosporine est contre-indiquée, car elle peut considérablement accroître les concentrations du bosentan (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comprimés PREVYMIS®

- Administrer avec ou sans nourriture.
- Avaler les comprimés entiers. Ne pas fractionner, écraser ou mâcher.

PREVYMIS® pour injection

- Il faut administrer PREVYMIS® pour injection au moyen d'une tubulure munie d'un filtre intégré stérile en polyéthersulfone (PES) à pores de 0,2 µm ou 0,22 µm.
- Ne pas administrer par injection en bolus IV.
- Après dilution, administrer par perfusion intraveineuse (IV) au moyen d'un cathéter périphérique ou d'une voie veineuse centrale pendant environ 60 minutes.

Les comprimés et la solution pour injection PREVYMIS® peuvent être utilisés de manière interchangeable à la discrétion du médecin, sans qu'aucune modification de la dose ne soit nécessaire.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Adultes :

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

Si PREVYMIS® est administré conjointement avec la cyclosporine, la posologie de PREVYMIS® doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir la section Ajustement posologique chez les adultes ci-dessous).

GCSH

Le traitement avec PREVYMIS® doit être instauré après une GCSH. Le traitement avec PREVYMIS® peut être instauré le jour de la greffe et au plus tard le 28^e jour après la GCSH. Le traitement avec PREVYMIS® peut être instauré avant ou après la prise de greffe. Poursuivre le traitement avec PREVYMIS® jusqu'au 100^e jour après la GCSH. Chez les patients qui présentent un risque d'infection et de maladie à CMV tardives, le traitement avec PREVYMIS® peut être poursuivi jusqu'au 200^e jour après la GCSH.

Une fois la prophylaxie avec PREVYMIS® terminée, il est recommandé de surveiller la réactivation du CMV chez les receveurs d'une GCSH.

Greffe de rein

Le traitement avec PREVYMIS® doit être instauré le jour de la greffe de rein et au plus tard le 7^e jour après celle-ci. Poursuivre le traitement avec PREVYMIS® jusqu'au 200^e jour après la greffe.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PREVYMIS® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est requise en fonction de l'âge (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Ajustement posologique chez les adultes

Si PREVYMIS® est administré conjointement avec la cyclosporine, la posologie de PREVYMIS® doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir [4.3 Reconstitution](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- Si la cyclosporine est instaurée après le début du traitement avec PREVYMIS®, la dose suivante de PREVYMIS® doit être réduite à 240 mg une fois par jour.
- Si le traitement au moyen de la cyclosporine est interrompu après le début du traitement avec PREVYMIS®, la dose suivante de PREVYMIS® doit être augmentée à 480 mg une fois par jour.
- Si le traitement avec la cyclosporine est interrompu temporairement à cause de taux élevés de cyclosporine, aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est requise en cas d'insuffisance rénale (voir [Rénal, Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine [ClCr] inférieure à 10 mL/min), y compris les patients dialysés.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est requise en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). PREVYMIS® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir [Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique

PREVYMIS® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou grave (ClCr inférieure à 50 mL/min) [voir [Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

4.3 Reconstitution**Produits parentéraux :**

- Ajouter le contenu d'un flacon à dose unique de solution pour injection PREVYMIS® à un sac pour perfusion IV de 250 mL prérempli renfermant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, soit une solution injectable de dextrose à 5 %, et mélanger délicatement le sac. Ne pas agiter.
- Après la dilution, la solution PREVYMIS® obtenue est transparente; elle peut varier d'incolore à jaune. Les variations de la couleur dans cette gamme n'affectent pas la qualité du produit. Avant

l'administration, il faut examiner visuellement la solution diluée afin de déceler la présence de particules et toute décoloration.

- Jeter la solution diluée si elle est trouble ou décolorée, ou si elle contient, outre quelques petites particules translucides ou blanches, des particules étrangères.

Entreposage de la solution diluée

- La solution diluée peut être entreposée jusqu'à 24 heures à la température ambiante ou jusqu'à 48 heures au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.
- Cet intervalle inclut l'entreposage de la solution diluée dans le sac pour perfusion IV et toute la durée de la perfusion.

Diluants, produits médicamenteux et autres matières compatibles utilisés pour l'administration intraveineuse

Diluants compatibles

La solution pour injection PREVYMIS® est compatible avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de dextrose à 5 % pour injection.

Produits médicamenteux compatibles

Une étude a été menée afin d'évaluer la compatibilité physique entre la solution pour injection PREVYMIS® et des produits médicamenteux injectables. La compatibilité a été déterminée à partir d'observations visuelles, de la turbidité et de la mesure de particules. Les produits médicamenteux compatibles sont énumérés ci-dessous.

PREVYMIS® ne doit pas être administré par la même ligne IV (ou canule) que d'autres produits médicamenteux et associations de diluants, à l'exception de ceux énumérés ci-dessous.

Les produits médicamenteux compatibles suivants[†] peuvent être utilisés conjointement avec PREVYMIS® pour injection lorsque les deux produits sont préparés dans du chlorure de sodium à 0,9 % et sont administrés à l'aide d'une tubulure en Y seulement, conformément aux instructions approuvées des produits respectifs.

- Ampicilline sodique
- Globuline anti-thymocyte
- Caspofongine
- Daptomycine
- Citrate de fentanyl
- Fluconazole
- Furosémide
- Insuline humaine
- Sulfate de magnésium
- Méthotrexate
- Micafungine

[†] Ces produits médicamenteux injectables sont offerts au Canada.

Les produits médicamenteux compatibles suivants[†] peuvent être utilisés conjointement avec PREVYMIS® pour injection lorsque les deux produits sont préparés dans du dextrose à 5 % et sont

administrés à l'aide d'une tubulure en Y seulement, conformément aux instructions approuvées des produits respectifs.

- Amphotéricine B (en complexe lipidique)[#]
- Anidulafungine
- Céfazoline sodique
- Ceftriaxone sodique
- Famotidine
- Acide folique
- Ganciclovir sodique
- Succinate sodique d'hydrocortisone
- Sulfate de morphine
- Bitartrate de norépinéphrine
- Pantoprazole sodique
- Chlorure de potassium
- Phosphate de potassium
- Tacrolimus
- Télavancine
- Tigécycline

[†] Ces produits médicamenteux injectables sont offerts au Canada.

[#] L'amphotéricine B (en complexe lipidique) est compatible avec PREVYMIS[®]. Toutefois, l'amphotéricine B (liposomique) est incompatible (voir Produits médicamenteux et autres matières incompatibles utilisés pour l'administration intraveineuse ci-dessous).

Matières compatibles contenues dans les sacs pour perfusion IV et les ensembles pour perfusion PREVYMIS[®] est compatible avec les matières suivantes contenues dans les sacs pour perfusion IV et les ensembles pour perfusion. Toute matière contenue dans les sacs pour perfusion IV et les ensembles pour perfusion qui ne figure pas dans les listes ci-dessous ne doit pas être utilisée.

Matières des sacs pour perfusion IV :

Polychlorure de vinyle (PVC), acétate de vinyle-éthylène (AVE) et polyoléfine (polypropylène et polyéthylène)

Matières des ensembles pour perfusion :

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

Plastifiants :

Trimellitate de tris (2-éthylhexyle) [TOTM], phtalate de benzyle et de butyle (BBP)

Cathéters :

Polyuréthane radio-opaque

Produits médicamenteux et autres matières incompatibles utilisés pour l'administration intraveineuse
Produits médicamenteux incompatibles

La solution pour injection PREVYMIS[®] est incompatible sur le plan physique avec le chlorhydrate d'amiodarone, l'amphotéricine B (liposomique), l'aztréonam, le chlorhydrate de céfépime, la

ciprofloxacine, la cyclosporine, le chlorhydrate de diltiazem, le filgrastim, le sulfate de gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, le lorazépam, le chlorhydrate de midazolam, le chlorhydrate de mofétilmycophénolate, l'ondansétron et le palonosétron.

Matières incompatibles contenues dans les sacs pour perfusion IV et les ensembles pour perfusion

La solution pour injection PREVYMIS® est incompatible avec les tubulures d'administration IV contenant du phtalate de diéthylhexyle (DEHP), un plastifiant, ou du polyuréthane.

4.4 Administration

La solution pour injection PREVYMIS® est offerte en flacons à dose unique de 30 mL contenant une dose de 240 mg (12 mL par flacon) ou de 480 mg (24 mL par flacon). Les directives de préparation et d'administration sont les mêmes pour les deux doses.

Les flacons de PREVYMIS® sont à usage unique seulement. Toute portion inutilisée doit être jetée.

- La solution diluée doit être administrée au moyen d'une tubulure munie d'un filtre intégré stérile en PES à pores de 0,2 µm ou 0,22 µm.
- Ne pas administrer la solution diluée à l'aide d'un filtre autre qu'un filtre intégré stérile en PES à pores de 0,2 µm ou 0,22 µm.
- Après dilution, administrer par perfusion IV uniquement. Ne pas administrer par bolus IV.
- Après dilution, administrer PREVYMIS® par perfusion IV au moyen d'un cathéter veineux périphérique ou d'un cathéter veineux central pendant une durée totale d'environ 60 minutes. Administrer tout le contenu du sac pour perfusion IV.

Préparation

- PREVYMIS® doit être dilué avant son administration par voie IV.
- Avant la dilution, vérifier le flacon pour s'assurer que le contenu est exempt de particules ou qu'il n'est pas décoloré. La solution pour injection PREVYMIS® est incolore et transparente, mais elle peut contenir quelques petites particules translucides ou blanches dérivées du produit.
- Ne pas utiliser le flacon si la solution est trouble ou décolorée, ou si elle contient, outre quelques petites particules translucides ou blanches, des particules étrangères.
- Ne pas utiliser la solution pour injection PREVYMIS® avec des sacs pour perfusion IV ou des ensembles pour perfusion contenant du polyuréthane ou du phtalate de diéthylhexyle (DEHP), un plastifiant. Toute matière ne contenant pas de phtalates est également exempte de DEHP.
- Ne pas agiter le flacon de PREVYMIS®.

4.5 Dose omise

Aviser les patients que s'ils oublient une dose de PREVYMIS®, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en aperçoivent, à moins qu'il soit temps de prendre la dose suivante; dans ce cas, il faut leur demander de

prendre uniquement la dose suivante, selon l'horaire habituel. Il faut aviser les patients de ne jamais doubler la dose suivante ou prendre plus que la dose prescrite.

5 SURDOSAGE

Pendant les études cliniques de phase I, 86 sujets en bonne santé ont reçu des doses de PREVYMIS® allant de 720 mg/jour à 1 440 mg/jour, pendant un maximum de 14 jours. Le profil des effets indésirables était semblable à celui obtenu avec la dose clinique de 480 mg/jour. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec PREVYMIS®. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour déceler les effets indésirables et d'entreprendre le traitement symptomatique approprié.

On ne sait pas si la dialyse permet d'éliminer des quantités significatives de PREVYMIS® de la circulation générale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 240 mg et à 480 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, povidone 25 et stéarate de magnésium. Enrobage par film : dioxyde de titane, hypromellose 2910, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés à 480 mg uniquement) et triacétine. La cire de carnauba est ajoutée comme agent de satinage.
Perfusion intraveineuse	Solution pour injection à 20 mg/mL	Solution stérile et sans agent de conservation dans des flacons à dose unique contenant chacun une dose de 240 mg ou de 480 mg. Chaque millilitre de solution contient de l'hydroxypropylbétadex (150 mg), du chlorure de sodium (3,1 mg), de l'hydroxyde de sodium (1,2 mg) et de l'eau pour injection. La quantité d'hydroxyde de sodium peut être ajustée de manière à obtenir un pH d'environ 7,5.

Comprimé :

Le comprimé PREVYMIS® à 240 mg est de couleur jaune et de forme ovale. Chaque comprimé porte l'inscription « 591 » gravée d'un côté, et le logo corporatif de l'autre. Les comprimés à 240 mg sont offerts dans un emballage-coque d'aluminium avec pellicule, dans des boîtes de 28 comprimés.

Le comprimé PREVYMIS® à 480 mg est de couleur rose et de forme ovale biconvexe. Chaque comprimé porte l'inscription « 595 » gravée d'un côté, et le logo corporatif de l'autre. Les comprimés à 480 mg sont offerts dans un emballage-coque d'aluminium avec pellicule, dans des boîtes de 28 comprimés.

Solution pour injection :

PREVYMIS® pour injection à 240 mg/12 mL (20 mg/mL) est offerte dans un flacon à dose unique.

PREVYMIS® pour injection à 480 mg/24 mL (20 mg/mL) est offerte dans un flacon à dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

- L'emploi concomitant de PREVYMIS® et de certains médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines peuvent causer :
 - de possibles effets indésirables d'importance clinique consécutifs à l'exposition accrue aux médicaments concomitants ou à PREVYMIS®;
 - une diminution importante des concentrations plasmatiques du médicament concomitant, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique du médicament concomitant.

Consulter le [Tableau 5](#) pour connaître les mesures visant à prévenir ou à prendre en charge ces interactions médicamenteuses connues ou possiblement importantes, y compris les recommandations posologiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il faut tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement avec PREVYMIS®, revoir les médicaments administrés conjointement avec PREVYMIS® et surveiller l'apparition d'effets indésirables liés à ces médicaments.

PREVYMIS® doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments qui sont des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite (p. ex., alfentanil, fentanyl et quinidine¹), car son administration conjointe peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A. Il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite et/ou d'ajuster la dose des substrats du CYP3A administrés conjointement (voir le [Tableau 5](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

¹ Non commercialisée au Canada.

L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'inducteurs puissants ou modérés de transporteurs (p. ex., glycoprotéine P [P-gp]) ou d'enzymes (p. ex., uridine diphosphate glucuronosyltransférase [UGT]) n'est pas recommandée puisqu'elle peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du létermovir.

L'administration conjointe de PREVYMIS® et de rifampine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du létermovir (en raison de l'inhibition des transporteurs OATP1B1/3), non pertinente sur le plan clinique, suivie d'une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du létermovir lors de la coadministration continue de PREVYMIS® et de rifampine. Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité prophylactique du létermovir et nécessiter l'instauration d'un traitement anti-CMV en cas de réactivation du CMV ou d'une maladie à CMV.

Une hausse des concentrations plasmatiques de la cyclosporine, du tacrolimus et du sirolimus peut être observée s'ils sont administrés conjointement avec PREVYMIS®. Il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite et/ou d'ajuster la dose de la cyclosporine, du tacrolimus et du sirolimus lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec PREVYMIS®.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

L'exposition à PREVYMIS® s'est accrue de 1,6 à 3,8 fois chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est requise en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). PREVYMIS® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Rénal

Insuffisance rénale

L'exposition à PREVYMIS® s'est accrue de 1,4 à 1,9 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Aucune modification de la dose de PREVYMIS® n'est requise en cas d'insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (ClCr inférieure à 10 mL/min), y compris les patients dialysés.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (ClCr inférieure à 50 mL/min) recevant la solution pour injection PREVYMIS®, une accumulation de l'excipient IV, l'hydroxypropylbétadex, pourrait se produire. Les taux de créatinine sérique doivent être surveillés de près chez ces patients.

Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique

PREVYMIS® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou grave (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Aucun effet n'a été signalé sur la fécondité des rats femelles. Un effet défavorable sur la fécondité a été observé chez les rats mâles, mais non chez les souris mâles ou chez les singes mâles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Chez le rat, la toxicité testiculaire semble propre à l'espèce; la pertinence de ce résultat pour l'humain est inconnue. Lors des études de phase III menées auprès de receveurs d'une GCSH et de receveurs d'une greffe de rein, aucun signe de toxicité testiculaire liée au létermovir n'a été noté (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#) et [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune donnée chez l'humain ne permet d'établir si PREVYMIS® pose un risque pour l'issue de la grossesse; par conséquent, le risque potentiel chez l'humain est inconnu. PREVYMIS® ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus.

Une toxicité embryofœtale a été observée chez les rats et les lapins à des taux d'exposition systémique maternelle toxiques d'environ 11 fois et 2 fois, respectivement, d'après les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC), à la dose recommandée chez l'humain. Lors de l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, aucun effet toxique sur le développement n'a été observé au taux d'exposition systémique maternelle le plus élevé, d'après les valeurs de l'ASC (environ deux fois l'ASC à la dose recommandée chez l'humain).

Chez les rates gravides, il a été démontré que le létermovir traverse la barrière placentaire (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'excrétion du létermovir dans le lait maternel humain et les effets du médicament sur la production de lait maternel ou sur l'enfant allaité n'ont pas été déterminés.

Le létermovir a été observé dans le lait après son administration chez des rates allaitantes, sans qu'il ait d'effet sur la croissance et le développement des ratons allaités.

Les effets bénéfiques de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en considération parallèlement au besoin clinique de la mère à l'égard de PREVYMIS®, et aux effets indésirables possibles chez l'enfant allaité découlant de PREVYMIS® ou de l'affection sous-jacente de la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Lors des études de phase III menées auprès de receveurs d'une GCSH ainsi que lors de l'étude de phase III menée auprès de receveurs d'une greffe de rein, l'innocuité et l'efficacité étaient comparables chez les sujets plus âgés et les sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le résumé sur l'innocuité de PREVYMIS® chez les receveurs d'une GCSH est fondé sur les données d'études cliniques de phase III, contrôlées par placebo et à répartition aléatoire (P001 et P040), au cours desquelles des receveurs d'une GCSH, séropositifs pour le CMV, ont reçu le létermovir ou un placebo. Le résumé sur l'innocuité de PREVYMIS® chez les receveurs d'une greffe de rein est fondé sur les données d'une étude clinique de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif (P002) au cours de laquelle des receveurs d'une greffe de rein [D+/R-] ont reçu le létermovir ou le valganciclovir.

Dans l'étude P001, les effets indésirables rapportés le plus souvent chez les sujets traités avec PREVYMIS® jusqu'à la 14^e semaine après la GCSH et ayant fait l'objet d'un suivi jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH étaient les nausées, la diarrhée et les vomissements. Dans l'étude P002, les effets indésirables rapportés le plus souvent chez les sujets traités avec PREVYMIS® ou le valganciclovir jusqu'à la 28^e semaine après la greffe de rein étaient la leucopénie, la neutropénie et une diminution du nombre de leucocytes. Dans l'étude P040, les effets indésirables rapportés le plus souvent chez les sujets traités avec PREVYMIS® de la 14^e semaine à la 28^e semaine après la GCSH étaient les nausées et les vomissements.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+]

Prophylaxie jusqu'à la 14^e semaine (~100 jours) après la GCSH

L'innocuité de PREVYMIS® a été évaluée lors d'une étude de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (P001), jusqu'à la 14^e semaine après la GCSH; cette évaluation de l'innocuité s'est poursuivie jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les effets indésirables rapportés le plus souvent, survenus chez au moins 1 % des sujets du groupe PREVYMIS® jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH et à une fréquence supérieure à celle du placebo, étaient les nausées, la diarrhée et les vomissements (voir le [Tableau 2](#)).

Tableau 2 – Étude P001 : effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des receveurs d'une GCSH dans le groupe PREVYMIS® et à une fréquence supérieure à celle du placebo, jusqu'à la 24^e semaine après la greffe

	PREVYMIS® N = 373 (%)	Placebo N = 192 (%)
Gastro-intestinaux		
Nausées	27 (7,2)	7 (3,6)
Diarrhée	9 (2,4)	2 (1,0)
Vomissements	7 (1,9)	2 (1,0)

Six (1,1 %) sujets ont présenté des effets indésirables graves dans la période allant jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH, soit 3 (0,8 %) dans le groupe sous PREVYMIS® et 3 (1,6 %) dans le groupe sous placebo. Les effets indésirables graves signalés, qui avaient une association temporelle avec le traitement à l'étude et aucun autre lien de causalité plausible avec ce dernier, étaient la pancytopénie, la thrombocytopénie et le retard de la prise de greffe chez les patients recevant le létermovir, et la maladie de Bowen, une altération de l'état mental et une atteinte rénale aiguë chez les patients recevant le placebo.

Effets indésirables cardiaques :

Les effets indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les sujets recevant PREVYMIS® (13 %) que chez ceux recevant un placebo (6 %). Les effets indésirables cardiaques les plus courants étaient la tachycardie (rapportée chez 4 % des sujets sous PREVYMIS® et chez 2 % des sujets sous placebo) et la fibrillation auriculaire (rapportée chez 3,5 % des sujets sous PREVYMIS® et chez 1 % des sujets sous placebo). Ces effets indésirables étaient surtout considérés comme étant d'intensité légère ou modérée.

Une hypersensibilité a été rapportée chez un sujet traité avec PREVYMIS®.

Dans l'ensemble, des proportions comparables de sujets dans chaque groupe ont arrêté de prendre le médicament à l'étude à cause d'un effet indésirable (4,8 % avec PREVYMIS® vs 3,6 % avec le placebo).

Les effets indésirables rapportés le plus souvent qui ont entraîné l'abandon du traitement avec PREVMIS® étaient les nausées (1,6 %), les vomissements (0,8 %) et la douleur abdominale (0,5 %).

Prophylaxie de la 14^e semaine (~100 jours) à la 28^e semaine (~200 jours) après la GCSH

L'innocuité de PREVMIS® a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (P040) menée auprès de 218 sujets qui ont suivi le traitement prophylactique avec PREVMIS® jusqu'au 100^e jour environ après la GCSH et qui ont été répartis au hasard pour recevoir PREVMIS® (N = 144) ou un placebo (N = 74) jusqu'à la 28^e semaine (~200 jours) après la GCSH; l'évaluation de l'innocuité chez les sujets de cette étude s'est poursuivie jusqu'à la 48^e semaine après la GCSH.

Les effets indésirables observés correspondaient à ceux observés dans le cadre de l'étude P001. Les effets indésirables rapportés le plus souvent, survenus chez au moins 1 % des sujets du groupe PREVMIS® et à une fréquence supérieure à celle du placebo, étaient les nausées (2,1 %) et les vomissements (1,4 %). Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 5 % et 1 % des sujets qui recevaient PREVMIS® et le placebo, respectivement. Aucun des effets indésirables n'a été considéré comme lié au médicament de l'étude (PREVMIS® ou placebo).

Le taux d'effets indésirables cardiaques (indépendamment de la causalité évaluée par l'investigateur) était de 4 % dans les groupes PREVMIS® et placebo; aucun effet indésirable cardiaque n'a été signalé plus d'une fois dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Adultes ayant reçu une greffe de rein [D+/R-]

L'innocuité de PREVMIS® a été évaluée lors d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif (P002) au cours de laquelle 589 sujets ont reçu PREVMIS® (N = 292) ou le valganciclovir (N = 297) jusqu'à la 28^e semaine après la greffe.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent, survenus chez au moins 2 % des sujets du groupe sous PREVMIS® ou du groupe sous valganciclovir sont présentés au [Tableau 3](#).

Tableau 3 – Étude P002 : effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des receveurs d'une greffe de rein dans le groupe PREVMIS® ou dans le groupe valganciclovir, jusqu'à la 28^e semaine après la greffe

Effets indésirables	PREVMIS® (N = 292) (%)	Valganciclovir (N = 297) (%)
Leucopénie	20 (6,8)	68 (22,9)
Neutropénie	6 (2,1)	24 (8,1)
Diminution du nombre de leucocytes	3 (1,0)	12 (4,0)

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'un effet indésirable chez 2,7 % des sujets sous PREVMIS® et chez 8,8 % des sujets sous valganciclovir. Les effets indésirables rapportés le plus souvent qui ont entraîné l'abandon du traitement à l'étude étaient la neutropénie (1,4 % avec PREVMIS® vs 1,3 % avec le valganciclovir) et la leucopénie (1,0 % avec PREVMIS® vs 5,4 % avec le valganciclovir).

La proportion de sujets présentant une leucopénie ou une neutropénie (effets indésirables de leucopénie ou de neutropénie, nombre total de leucocytes < 3 500 cellules/ μ L, ou nombre absolu de neutrophiles < 1 000 cellules/ μ L) jusqu'à la 28^e semaine après la greffe était moins élevée dans le groupe sous PREVMIS® que dans le groupe sous valganciclovir (26 % avec PREVMIS® vs 64 % avec le valganciclovir).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+]

Dans l'ensemble, le pourcentage de sujets dont les paramètres de laboratoire (p. ex., hématologiques, chimiques, fonction rénale et fonction hépatique) ont montré une variation potentiellement importante sur le plan clinique était comparable entre les groupes PREVYMIS® et placebo. Dans l'étude P001, aucune différence n'a été notée quant à l'incidence de la prise de greffe ou au temps écoulé avant la prise de greffe (définie comme un nombre absolu de neutrophiles $\geq 500/\text{mm}^3$ après 3 jours consécutifs suivant la greffe) entre les groupes PREVYMIS® et placebo. Dans l'étude P040, un taux de créatinine sérique anormalement élevé ($> 1,5 \text{ mg/dL}$) a été observé chez 15 % des sujets sous PREVYMIS® et chez 8 % des sujets sous placebo.

Les biomarqueurs de la toxicité testiculaire ont été évalués chez les sujets de sexe masculin de l'étude P001 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les variations des taux d'hormones sexuelles mâles (inhibine B sérique, hormone lutéinisante [LH], hormone folliculostimulante [FSH] et testostérone) par rapport au début de l'étude étaient comparables entre les groupes PREVYMIS® et placebo.

Adultes ayant reçu une greffe de rein [D+/R-]

Le tableau ci-dessous présente certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées jusqu'à la 28^e semaine après la greffe.

Tableau 4 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées dans l'étude P002

	PREVYMIS® N = 292	Valganciclovir N = 297
Nombre absolu de neutrophiles (cellules/ μL)		
< 500	2,1 %	6,7 %
500 – < 750	1,4 %	2,4 %
750 – < 1 000	1,4 %	6,7 %
Hémoglobine (g/dL)		
< 6,5	0,7 %	0,0 %
6,5 – < 8,0	3,8 %	4,0 %
8,0 – < 9,5	29,5 %	32,0 %
Plaquettes (cellules/ μL)		
< 25 000	0,0 %	0,0 %
25 000 – < 50 000	0,3 %	0,0 %
50 000 – < 100 000	0,7 %	2,7 %
Leucocytes (cellules/ μL)		
< 1 000	1,0 %	2,0 %
1 000 – < 2 000	4,5 %	16,2 %
2 000 – < 3 500	16,4 %	36,4 %
Créatinine sérique (mg/dL)		
> 2,5	21,6 %	21,2 %
> 1,5 – 2,5	50,7 %	51,5 %

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Pimozide**
L'utilisation du pimozide en association avec PREVYMIS® est contre-indiquée. L'administration concomitante de PREVYMIS® peut accroître les concentrations de pimozide en raison de l'inhibition du cytochrome P450 3A (CYP3A) par le létermovir, et entraîner un allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointe (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- **Alcaloïdes de l'ergot**
L'utilisation des alcaloïdes de l'ergot en association avec PREVYMIS® est contre-indiquée. L'administration concomitante de PREVYMIS® peut accroître les concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine) en raison de l'inhibition du CYP3A par le létermovir, ce qui peut entraîner de l'ergotisme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- **Cyclosporine avec lovastatine, rosuvastatine ou simvastatine**
Lorsque PREVYMIS® est coadministré avec de la cyclosporine, l'emploi de la lovastatine, de la rosuvastatine ou de la simvastatine est contre-indiqué. L'administration concomitante de PREVYMIS® et de la cyclosporine peut considérablement accroître les concentrations de la lovastatine, de la rosuvastatine ou de la simvastatine, ce qui peut entraîner une myopathie ou une rhabdomyolyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- **Cyclosporine avec bosentan**
L'administration concomitante de PREVYMIS® avec de la cyclosporine et du bosentan peut significativement accroître les concentrations du bosentan (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur PREVYMIS®

Le létermovir est un substrat du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1/3 (OATP1B1/3) et des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et des enzymes UDP-glucuronosyltransférases 1A1/3 (UGT1A1/3). L'administration conjointe de PREVYMIS® et de médicaments qui inhibent les transporteurs OATP1B1/3 peut accroître les concentrations plasmatiques du létermovir. Si PREVYMIS® est administré conjointement avec la cyclosporine (un puissant inhibiteur de l'OATP1B1/3), la dose recommandée de PREVYMIS® est de 240 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#) et le [Tableau 5](#)).

L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'inducteurs puissants ou modérés de transporteurs (p. ex., P-gp) ou d'enzymes (p. ex., UGT) n'est pas recommandée puisqu'elle peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du létermovir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'administration conjointe de PREVMIS® et de rifampine a entraîné une augmentation initiale des concentrations plasmatiques du létermovir (en raison de l'inhibition des transporteurs OATP1B1/3), non pertinente sur le plan clinique, suivie d'une diminution cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques du létermovir lors de la coadministration continue de PREVMIS® et de rifampine. Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité prophylactique du létermovir et nécessiter l'instauration d'un traitement anti-CMV en cas de réactivation du CMV ou d'une maladie à CMV (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Effets de PREVMIS® sur d'autres médicaments

D'après des études cliniques menées avec le midazolam utilisé pour évaluer les interactions pharmacocinétiques, le létermovir est un inhibiteur modéré du CYP3A. L'administration conjointe de PREVMIS® et de médicaments qui sont des substrats du CYP3A peut entraîner une hausse pertinente sur le plan clinique des concentrations plasmatiques de ces substrats. L'administration de PREVMIS® en association avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou mettant la vie en danger est contre-indiquée. PREVMIS® doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments qui sont des substrats du CYP3A; les effets indésirables associés à ces médicaments doivent être surveillés, comme il convient (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et le [Tableau 5](#)).

Le létermovir est un inhibiteur des transporteurs OATP1B1/3, BCRP, BSEP, MRP2 et UGT1A1. L'administration conjointe de PREVMIS® et de médicaments qui sont des substrats des transporteurs OATP1B1/3 peut entraîner une hausse pertinente sur le plan clinique des concentrations plasmatiques de ces substrats (voir le [Tableau 5](#)).

L'ampleur des interactions médicamenteuses médiées par le CYP3A et l'OATP1B1/3 sur les médicaments administrés conjointement peut être différente lorsque PREVMIS® est coadministré avec de la cyclosporine. Veuillez consulter la monographie de la cyclosporine pour obtenir de l'information sur les interactions médicamenteuses avec la cyclosporine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes

Si les doses des médicaments concomitants sont modifiées en raison du traitement avec PREVMIS®, elles doivent être modifiées à nouveau à la fin du traitement avec PREVMIS®.

Le [Tableau 5](#) énumère les interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites reposent sur des études menées avec PREVMIS® ou il s'agit d'interactions médicamenteuses prévues pouvant survenir avec PREVMIS® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses potentiellement importantes : une modification de la dose peut être recommandée d’après les résultats des études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues^β (les renseignements présentés dans le tableau ci-dessous visent l’administration conjointe de PREVYMIS[®] et d’autres médicaments sans la cyclosporine, à moins d’indication contraire)

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet [†]	Commentaire clinique
Antiarythmiques			
amiodarone	T	↑ amiodarone	L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et d’amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de l’amiodarone. Il est recommandé d’assurer une surveillance clinique étroite des effets indésirables liés à l’amiodarone pendant son administration conjointe avec PREVYMIS [®] . Il faut surveiller fréquemment les concentrations d’amiodarone lorsqu’elle est administrée conjointement avec PREVYMIS [®] . Lorsque PREVYMIS [®] est coadministré avec de la cyclosporine, l’emploi de l’amiodarone est déconseillé.
Anticoagulants			
warfarine	T	↓ concentrations de la warfarine	L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de warfarine peut diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine. Il convient de mesurer fréquemment le RIN lorsque la warfarine est administrée conjointement avec PREVYMIS [®] .
Anticonvulsivants			
carbamazépine	T	↓ létermovir	L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de carbamazépine peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de carbamazépine n’est pas recommandée.
phénobarbital	T	↓ létermovir	L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de phénobarbital peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de phénobarbital n’est pas recommandée.
phénytoïne	T	↓ létermovir ↓ phénytoïne	L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. PREVYMIS [®] peut diminuer les concentrations plasmatiques de la phénytoïne. Il convient de mesurer fréquemment les concentrations de phénytoïne lorsque celle-ci est administrée conjointement avec PREVYMIS [®] . L’administration conjointe de PREVYMIS [®] et de phénytoïne n’est pas recommandée.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet [†]	Commentaire clinique
Antidiabétiques			
Exemples : glyburide, répaglinide, rosiglitazone	T [¶]	↑ glyburide ↑ répaglinide ↑ rosiglitazone	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de glyburide, de répaglinide ou de rosiglitazone peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Il est recommandé de surveiller fréquemment les concentrations de glucose lorsque le glyburide, le répaglinide et la rosiglitazone sont administrés conjointement avec PREVYMIS [®] . Lorsque PREVYMIS [®] est coadministré avec de la cyclosporine, l'emploi du répaglinide est déconseillé.
Antifongiques			
voriconazole	EC	↓ voriconazole	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de voriconazole diminue les concentrations plasmatiques du voriconazole. Si leur administration concomitante est nécessaire, une surveillance étroite est recommandée pour déceler toute diminution de l'efficacité du voriconazole [§] .
Antimycobactériens			
rifabutine	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de rifabutine peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de rifabutine n'est pas recommandée.
rifampine	EC	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de rifampine diminue les concentrations plasmatiques du létermovir, ce qui peut entraîner une perte de son efficacité prophylactique et nécessiter l'instauration d'un traitement anti-CMV en cas de réactivation du CMV ou d'une maladie à CMV. L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de rifampine n'est pas recommandée.
Antagonistes de l'endothéline			
bosentan	T	↓ létermovir	Lorsque PREVYMIS [®] est coadministré avec de la cyclosporine, l'emploi du bosentan est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de bosentan peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de bosentan n'est pas recommandée.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet [†]	Commentaire clinique
Produits à base d'herbes médicinales			
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS® et de millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS® et de millepertuis n'est pas recommandée.
Médicaments contre le VIH			
éfavirenz	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'éfavirenz n'est pas recommandée.
étravirine	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'étravirine peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'étravirine n'est pas recommandée.
névirapine	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS® et de névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir. L'administration conjointe de PREVYMIS® et de névirapine n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase			
atorvastatine	EC	↑ atorvastatine	L'administration conjointe de PREVYMIS® et d'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lorsqu'elle est administrée conjointement avec PREVYMIS® [§] . La survenue d'effets indésirables, tels que la myopathie, doit être surveillée de près. Lorsque PREVYMIS® est coadministré avec de la cyclosporine, l'emploi d'atorvastatine est déconseillé.
simvastatine, lovastatine, rosuvastatine	T	↑ simvastatine, lovastatine, rosuvastatine	Lorsque PREVYMIS® est coadministré avec de la cyclosporine, l'emploi de la lovastatine, de la rosuvastatine ou de la simvastatine est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'administration conjointe de PREVYMIS® n'est pas recommandée.
fluvastatine, pravastatine	T	↑ fluvastatine, pravastatine	Lorsque PREVYMIS® est administré conjointement avec ces statines, il peut être nécessaire de réduire la dose de ces dernières [§] . La survenue d'effets indésirables, tels que la myopathie, doit être surveillée de près. Lorsque PREVYMIS® doit être administré conjointement avec de la cyclosporine, reportez-vous à la monographie

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet [†]	Commentaire clinique
			de la statine pour connaître les recommandations posologiques précises de cette dernière [§] .
Immunosuppresseurs			
cyclosporine	EC	↑ cyclosporine ↑ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de cyclosporine augmente les concentrations du létermovir et de la cyclosporine. Lorsque PREVYMIS [®] est administré conjointement avec la cyclosporine (un inhibiteur puissant de l'OATP1B1/3), il faut diminuer la posologie de PREVYMIS [®] à 240 mg une fois par jour (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique). Pendant le traitement avec PREVYMIS [®] et à son arrêt, il faut mesurer fréquemment les concentrations de cyclosporine dans le sang entier et ajuster la dose de cyclosporine en conséquence [§] .
sirolimus	EC	↑ sirolimus	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de sirolimus augmente les concentrations du sirolimus. Pendant le traitement avec PREVYMIS [®] et à son arrêt, il faut surveiller fréquemment les concentrations de sirolimus dans le sang entier et ajuster la dose de sirolimus en conséquence [§] . Lorsque PREVYMIS [®] doit être administré conjointement avec de la cyclosporine, reportez-vous à la monographie du sirolimus pour connaître les recommandations posologiques précises de ce dernier [§] .
tacrolimus	EC	↑ tacrolimus	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de tacrolimus augmente les concentrations plasmatiques du tacrolimus. Pendant le traitement avec PREVYMIS [®] et à son arrêt, il faut mesurer fréquemment les concentrations de tacrolimus dans le sang entier et ajuster la dose de tacrolimus en conséquence [§] .
Inhibiteurs de la pompe à protons			
oméprazole, pantoprazole	T	↓ oméprazole ↓ pantoprazole	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de ces inhibiteurs de la pompe à protons peut faire diminuer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la pompe à protons. Une surveillance clinique et une modification posologique peuvent être requises en cas d'administration conjointe avec PREVYMIS [®] [§] .
Agents psychostimulants			
modafinil	T	↓ létermovir	L'administration conjointe de PREVYMIS [®] et de modafinil peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet [†]	Commentaire clinique
			L'administration conjointe de PREVMIS [®] et de modafinil n'est pas recommandée.
Substrats du CYP3A			
Exemples : alfentanil, fentanyl, midazolam, quinidine	T, EC	↑ concentrations des substrats du CYP3A	<p>PREVMIS[®] peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A.</p> <p>Il est recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables liés aux substrats du CYP3A pendant leur administration conjointe avec PREVMIS[®]. Il peut être nécessaire de modifier la dose des substrats du CYP3A[§] (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Lorsque PREVMIS[®] est administré conjointement avec un substrat du CYP3A, consulter la monographie de produit pour connaître la dose à administrer avec un inhibiteur modéré du CYP3A[§].</p> <p>Une surveillance étroite des patients pour l'apparition d'effets indésirables tels que la dépression respiratoire et la sédation prolongée doit être assurée pendant l'administration conjointe de PREVMIS[®] et d'alfentanil, de fentanyl et de midazolam.</p> <p>Une surveillance étroite des patients pour l'apparition d'effets indésirables tels que l'arythmie ventriculaire et l'hypotension doit être assurée pendant l'administration conjointe de PREVMIS[®] et de quinidine.</p> <p>Lorsque PREVMIS[®] est coadministré avec de la cyclosporine, l'effet combiné sur les substrats du CYP3A peut être similaire à celui d'un inhibiteur puissant du CYP3A. Reportez-vous à la monographie du substrat du CYP3A pour connaître la dose à administrer avec un inhibiteur puissant du CYP3A[§].</p>
<p>^β La liste de ce tableau n'est pas exhaustive.</p> <p>[†] ↓ = diminution, ↑ = augmentation</p> <p>[§] Se reporter aux monographies de produit correspondantes.</p> <p>[¶] L'effet sur la concentration du répaglinide et de la rosiglitazone est basé sur les modèles pharmacocinétiques fondés sur des données physiologiques.</p>			

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Médicaments non associés à des interactions cliniquement importantes avec PREVMIS[®]

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée lorsque PREVMIS[®] était administré conjointement avec l'itraconazole, un inhibiteur de la P-gp/BCRP.

Il ne s'est produit aucun changement pertinent des concentrations plasmatiques de digoxine, un substrat de la P-gp, et de l'acyclovir, un substrat de l'OAT3, sur le plan clinique après leur administration conjointe avec PREVMIS[®] lors des études cliniques (voir ci-dessous).

L'interaction entre le létermovir et les médicaments suivants a été évaluée lors d'études cliniques : mofétilmycophénolate, fluconazole, posaconazole et associations éthinyloestradiol/lévonorgestrel. Aucune modification de la dose n'est nécessaire lorsque PREVYMIS® est administré avec ces médicaments.

Études sur les interactions médicamenteuses

Des études ont été menées auprès de sujets en bonne santé sur les interactions médicamenteuses entre PREVYMIS® et des médicaments susceptibles d'être administrés conjointement avec lui, ou des médicaments faisant souvent l'objet d'études sur les interactions pharmacocinétiques (voir le [Tableau 6](#) et le [Tableau 7](#)).

D'après les résultats *in vitro*, le létermovir est un substrat de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de l'UGT1A1 et de l'UGT1A3. Les inhibiteurs des transporteurs de l'OATP1B1/3 peuvent entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques du létermovir. Si PREVYMIS® est administré conjointement avec la cyclosporine (un inhibiteur puissant de l'OATP1B1/3), la dose recommandée de PREVYMIS® est de 240 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Les variations des concentrations plasmatiques du létermovir liées à l'inhibition de la P-gp/BCRP par l'itraconazole n'étaient pas pertinentes sur le plan clinique. L'inhibition des UGT ne devrait avoir aucun effet cliniquement pertinent sur les concentrations plasmatiques du létermovir. L'induction, par la rifampine, des enzymes (p. ex., UGT) ou des transporteurs (p. ex., P-gp) du létermovir peut entraîner des diminutions, pertinentes d'un point de vue clinique, des concentrations plasmatiques de ce dernier; par conséquent, la coadministration d'inducteurs puissants ou modérés et de létermovir n'est pas recommandée (voir [Effets d'autres médicaments sur PREVYMIS®](#), le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#)). Bien que le CYP3A, le CYP2D6 et le CYP2J2 aient été reconnus comme des enzymes pouvant médier le métabolisme du létermovir *in vitro*, la réaction métabolique oxydative est considérée comme une voie d'élimination mineure d'après les données *in vivo* obtenues chez l'humain.

Le létermovir a des effets inhibiteur et inducteur sur le CYP3A *in vitro*, qui sont dépendants du temps. L'administration conjointe de PREVYMIS® et de midazolam a entraîné une exposition accrue au midazolam, ce qui indique que l'effet net du létermovir sur le CYP3A est une inhibition modérée (voir le [Tableau 5](#)). D'après ces résultats, l'administration conjointe de PREVYMIS® et de substrats du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#) et le [Tableau 5](#)). Le létermovir est un inhibiteur réversible du CYP2C8 *in vitro*. D'après les modèles pharmacocinétiques fondés sur des données physiologiques, on s'attend à une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C8 lorsqu'ils sont administrés avec PREVYMIS® (voir le [Tableau 5](#) à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). L'administration conjointe de PREVYMIS® a entraîné une diminution de l'exposition au voriconazole très probablement attribuable à l'induction des voies d'élimination du voriconazole du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration conjointe de PREVYMIS® et de substrats du CYP2C9 et du CYP2C19 peut diminuer les concentrations plasmatiques de ces substrats (voir le [Tableau 5](#) à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Le létermovir est un inducteur du CYP2B6 *in vitro*; la signification clinique de cette activité est inconnue.

Le létermovir a inhibé des transporteurs d'efflux tels que la P-gp, la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), la pompe d'efflux des sels biliaires (BSEP), la protéine 2 liée à la multirésistance médicamenteuse (MRP2), l'OAT3 et le transporteur de captation hépatique OATP1B1/3 *in vitro*. L'administration conjointe de PREVYMIS® et de substrats des transporteurs OATP1B1/3 (p. ex., l'atorvastatine, un substrat connu du CYP3A, de l'OATP1B1/3 et possiblement de la BCRP) peut entraîner

une hausse cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques des substrats de l'OATP1B1/3 (voir le [Tableau 5](#) à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il ne s'est produit aucun changement pertinent sur le plan clinique des concentrations plasmatiques de digoxine, un substrat de la P-gp, ou de l'acyclovir, un substrat de l'OAT3, après leur administration conjointe avec PREVYMIS® lors des études cliniques (voir le [Tableau 7](#)). L'effet du létermovir sur les substrats de la BCRP, de la BSEP et de la MRP2 n'a pas été évalué lors des études cliniques; sa signification clinique est inconnue.

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du létermovir avec les médicaments administrés conjointement

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie du létermovir	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du létermovir avec ou sans médicament coadministré (aucun effet = 1,00)	
				ASC	C _{max}
Antifongiques					
fluconazole	Dose unique de 400 mg par voie orale	Dose unique de 480 mg par voie orale	14	1,11 (1,01 à 1,23)	1,06 (0,93 à 1,21)
itraconazole	200 mg une fois par jour par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	14	1,33 (1,17 à 1,51)	1,21 (1,05 à 1,39)
Antimycobactériens					
rifampine	Dose unique de 600 mg par voie orale	Dose unique de 480 mg par voie orale	16	2,03 (1,84 à 2,26)	1,59 (1,46 à 1,74)
	Dose unique de 600 mg par voie IV	Dose unique de 480 mg par voie orale	16	1,58 (1,38 à 1,81)	1,37 (1,16 à 1,61)
	600 mg une fois par jour par voie orale**	480 mg une fois par jour par voie orale	14	0,81 (0,67 à 0,98)	1,01 (0,79 à 1,28)
	600 mg une fois par jour par voie orale (24 heures après la rifampine) [†]	480 mg une fois par jour par voie orale	14	0,15 (0,13 à 0,17)	0,27 (0,22 à 0,31)
Immunosuppresseurs					
cyclosporine	Dose unique de 200 mg par voie orale	240 mg une fois par jour par voie orale	12	2,11 (1,97 à 2,26)	1,48 (1,33 à 1,65)
mofétilmycophénolate	Dose unique de 1 g par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	14	1,18 (1,04 à 1,32)	1,11 (0,92 à 1,34)
tacrolimus	Dose unique de 5 mg par voie orale	80 mg deux fois par jour par voie orale	14	1,02 (0,97 à 1,07)	0,92 (0,84 à 1,00)

** Rapport des moyennes géométriques (RMG) de la C_{24 h} [IC à 90 %] = 0,14 (0,11 à 0,19).

† Ces données correspondent à l'effet de la rifampine sur le létermovir 24 heures après la prise de la dernière dose de rifampine. Le RMG de la C_{24 h} [IC à 90 %] est de 0,09 (0,06 à 0,12).

Tableau 7 – Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants avec le létermovir ou le létermovir pris conjointement

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie du létermovir	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant, avec ou sans létermovir (aucun effet = 1,00)	
				ASC	C _{max}
Substrats du CYP3A					
midazolam	Dose unique de 1 mg par voie IV	240 mg une fois par jour par voie orale	16	1,47 (1,37 à 1,58)	1,05 (0,94 à 1,17)
	Dose unique de 2 mg par voie orale	240 mg une fois par jour par voie orale	16	2,25 (2,04 à 2,48)	1,72 (1,55 à 1,92)
Substrats de la P-gp					
digoxine	Dose unique de 0,5 mg par voie orale	240 mg deux fois par jour par voie orale	22	0,88 (0,80 à 0,96)	0,75 (0,63 à 0,89)
Immunosuppresseurs					
cyclosporine	Dose unique de 50 mg par voie orale	240 mg une fois par jour par voie orale	14	1,66 (1,51 à 1,82)	1,08 (0,97 à 1,19)
mofétilmycophénolate	Dose unique de 1 g par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	14	1,08 (0,97 à 1,20)	0,96 (0,82 à 1,12)
tacrolimus	Dose unique de 5 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	13	2,42 (2,04 à 2,88)	1,57 (1,32 à 1,86)
sirolimus	Dose unique de 2 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	13	3,40 (3,01 à 3,85)	2,76 (2,48 à 3,06)
Antifongiques et antiviraux					
acyclovir	Dose unique de 400 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	13	1,02 (0,87 à 1,2)	0,82 (0,71 à 0,93)
fluconazole	Dose unique de 400 mg par voie orale	Dose unique de 480 mg par voie orale	14	1,03 (0,99 à 1,08)	0,95 (0,92 à 0,99)
itraconazole	200 mg une fois par jour par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	14	0,76 (0,71 à 0,81)	0,84 (0,76 à 0,92)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré	Posologie du létermovir	N	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant, avec ou sans létermovir (aucun effet = 1,00)	
				ASC	C _{max}
posaconazole	Dose unique de 300 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	13	0,98 (0,82 à 1,17)	1,11 (0,95 à 1,29)
voriconazole	200 mg deux fois par jour par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	12	0,56 (0,51 à 0,62)	0,61 (0,53 à 0,71)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase					
atorvastatine	Dose unique de 20 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	14	3,29 (2,84 à 3,82)	2,17 (1,76 à 2,67)
Contraceptifs oraux					
éthinyloestradiol (EE)/ lévonorgestrel (LNG)	Dose unique d'EE de 0,03 mg par voie orale	480 mg une fois par jour par voie orale	22	1,42 (1,32 à 1,52)	0,89 (0,83 à 0,96)
	Dose unique de LNG de 0,15 mg par voie orale		22	1,36 (1,30 à 1,43)	0,95 (0,86 à 1,04)

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture entraîne une hausse des concentrations maximales (C_{max}), mais non pas de l'exposition (ASC_T) de PREVYMIS® après un repas à forte teneur en gras et en calories (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Effets des aliments](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration conjointe de PREVYMIS® et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut diminuer les concentrations plasmatiques du létermovir.

L'administration conjointe de PREVYMIS® et de millepertuis n'est pas recommandée (voir le [Tableau 5](#) à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

PREVYMIS® est un médicament antiviral ciblant le CMV (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude approfondie sur l'intervalle QT, en 4 périodes, avec permutation et répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par un comparateur actif (moxifloxacine à 400 mg par voie orale), à dose unique, menée auprès de 38 sujets en bonne santé, on a évalué l'effet du létermovir à des doses pouvant atteindre 960 mg par voie IV sur l'intervalle QTc. Le létermovir n'a pas allongé l'intervalle QTc de manière cliniquement pertinente lorsqu'il était administré à raison de 960 mg par voie IV, ses concentrations plasmatiques étant environ deux fois plus élevées que celles obtenues avec une dose de 480 mg par voie IV.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du létermovir a été caractérisée après son administration par voies orale et IV à des sujets en bonne santé et à des receveurs d'une GCSH ainsi qu'après son administration par voie orale à des receveurs d'une greffe de rein.

Sujets en bonne santé

L'exposition au létermovir a augmenté dans une plus grande mesure que proportionnellement à la dose après l'administration par voie orale ou IV d'une seule dose ou de multiples doses de 240 mg et de 480 mg. Le létermovir a été absorbé rapidement; le temps médian écoulé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était compris entre 1,5 heure et 3,0 heures, et a diminué de manière biphasique. La moyenne géométrique des valeurs de l'ASC et de la C_{max} à l'état d'équilibre était de 71 500 ng•h/mL et de 13 000 ng/mL, respectivement, après l'administration de PREVYMIS® à 480 mg une fois par jour par voie orale. Le profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenu après l'absorption du létermovir administré par voie orale était semblable au profil observé avec l'administration par voie IV. La clairance (CL) du létermovir a atteint l'état d'équilibre en 9 à 10 jours; son rapport d'accumulation était de 1,22 pour l'ASC et de 1,03 pour la C_{max} .

Receveurs d'une GCSH

L'ASC du létermovir a été estimée au moyen d'analyses pharmacocinétiques menées auprès de cette population à partir des données de l'étude de phase III (voir le [Tableau 8](#)). Les différences d'exposition entre les schémas thérapeutiques ne sont pas pertinentes sur le plan clinique; l'efficacité était constante dans la fourchette d'expositions de l'étude P001.

Tableau 8 – Valeurs de l'ASC (ng•h/mL) du létermovir chez les receveurs d'une GCSH

Schéma thérapeutique	Médiane (intervalle de prévision à 90 %) ^β
480 mg par voie orale, sans cyclosporine	34 400 (16 900 à 73 700)
480 mg par voie IV, sans cyclosporine	100 000 (65 300 à 148 000)
240 mg par voie orale, avec cyclosporine	60 800 (28 700 à 122 000)
240 mg par voie IV, avec cyclosporine	70 300 (46 200 à 106 000)

^β Les médianes et les intervalles de prévision à 90 % sont basés sur des simulations faites à partir du modèle pharmacocinétique établi selon la population de l'étude de phase III, en tenant compte de la variabilité inter-individuelle.

Receveurs d'une greffe de rein

L'ASC du létermovir a été estimée au moyen d'analyses pharmacocinétiques menées auprès de cette population à partir des données de l'étude de phase III (voir le [Tableau 9](#)). L'efficacité était constante dans la fourchette d'expositions de l'étude P002.

Tableau 9 – Valeurs de l'ASC (ng•h/mL) du létermovir chez les receveurs d'une greffe de rein

Schéma thérapeutique	Médiane (intervalle de prévision à 90 %) ^β
480 mg par voie orale, sans cyclosporine	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg par voie orale, avec cyclosporine	57 700 (26 900, 135 000)

^β Les médianes et les intervalles de prévision à 90 % sont basés sur des simulations faites à partir du modèle pharmacocinétique établi selon la population de l'étude de phase III, en tenant compte de la variabilité inter-individuelle.

Absorption

Chez les sujets en bonne santé, la biodisponibilité absolue du létermovir a été estimée à environ 94 % dans l'intervalle des doses allant de 240 mg à 480 mg d'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population. Chez les receveurs d'une GCSH, la biodisponibilité du létermovir a été estimée à environ 35 % avec la dose de 480 mg une fois par jour par voie orale de PREVMIS® administré sans cyclosporine. La variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité a été estimée à environ 37 %. Chez les receveurs d'une greffe de rein, la biodisponibilité du létermovir a été estimée à environ 60 % avec la dose de 480 mg une fois par jour par voie orale de PREVMIS® administré sans cyclosporine.

Effet de la cyclosporine

Chez les receveurs d'une GCSH, l'administration conjointe de cyclosporine a augmenté les concentrations plasmatiques du létermovir. La biodisponibilité du létermovir a été estimée à environ 85 % avec la dose de 240 mg une fois par jour par voie orale de PREVMIS® administré conjointement avec la cyclosporine. Si PREVMIS® est administré conjointement avec la cyclosporine, la dose recommandée de PREVMIS® est de 240 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Effets des aliments

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration orale d'une seule dose de 480 mg de PREVMIS® sous forme de comprimé à 480 mg avec un repas standard riche en matières grasses et en calories n'a pas eu d'effet marqué sur l'exposition globale (ASC_T) au létermovir, et a entraîné une hausse d'environ 30 % des concentrations maximales (C_{max}) de létermovir. L'augmentation de la C_{max} n'est pas pertinente sur le plan clinique (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Distribution :

D'après les analyses de la pharmacocinétique en fonction de la population, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est estimé à 45,5 L après l'administration IV du médicament à des receveurs d'une GCSH.

Le létermovir se lie fortement (98,7 %) aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Le coefficient de partage sang-plasma du létermovir est de 0,56; il est indépendant de l'intervalle des concentrations (0,1 à 10 mg/L) évalué *in vitro*.

D'après les études précliniques sur la distribution, le létermovir est distribué dans les organes et les tissus; les concentrations les plus élevées sont observées dans le tractus gastro-intestinal, les voies biliaires et le foie; ses concentrations sont faibles dans le cerveau.

Chez les rates gravides, il a été démontré que le létermovir traverse la barrière placentaire (voir [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Métabolisme :

La majorité de la substance médicamenteuse dans le plasma se trouve sous forme de molécule mère inchangée (96,6 %). Aucun métabolite majeur n'est décelé dans le plasma. Le létermovir est en partie éliminé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1/1A3.

Élimination

La demi-vie terminale apparente moyenne du létermovir est d'environ 12 heures lorsque PREVYMIS® est administré à 480 mg par voie IV à des sujets en bonne santé.

Excrétion

D'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population, la clairance du létermovir à l'état d'équilibre est estimée à 4,84 L/h après son administration IV à des receveurs d'une GCSH. La variabilité inter-individuelle de la clairance est estimée à 24,6 %.

Après l'administration orale de létermovir radiomarqué, 93,3 % de la radioactivité est retrouvée dans les selles. La majorité du médicament est éliminée sous forme de molécule mère inchangée, et une faible quantité (6 % de la dose) sous forme d'un métabolite acylglucuronidé dans les selles. L'excrétion urinaire du létermovir était négligeable (< 2 % de la dose).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La pharmacocinétique du létermovir chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.
- **Personnes âgées :** D'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population, l'âge n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du létermovir. Aucune modification de la dose n'est requise en fonction de l'âge.
- **Sexe :** D'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population, il ne s'est produit aucune différence dans la pharmacocinétique du létermovir entre les femmes et les hommes.
- **Polymorphisme génétique :** L'impact des variantes génétiques des gènes de l'OATP1B1 SLCO1B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) et de l'UGT1A1 (rs4148323 et promoteur avec variation du nombre de répétitions de TA) sur la pharmacocinétique du létermovir a été évalué auprès de 299 participants à l'étude. Ces variantes n'ont eu aucun effet cliniquement important sur les expositions au létermovir.
- **Origine ethnique :** D'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population effectuées au cours de la phase I chez des receveurs d'une GCSH, on estime que l'ASC du létermovir est de 33,2 % plus élevée chez les Asiatiques que chez les personnes de race blanche. Cette différence n'est pas pertinente sur le plan clinique.

- **Insuffisance hépatique** : L'ASC du létermovir était environ 1,6 fois et 3,8 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh [B-CP], score de 7-9) et grave (classe C de Child-Pugh [C-CP], score de 10-15), respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. Les différences d'exposition au létermovir chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ne sont pas pertinentes sur le plan clinique.

Des hausses pertinentes sur le plan clinique de l'exposition au létermovir sont attendues chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

- **Insuffisance rénale** :
 - *Étude clinique menée chez une population de patients atteints d'insuffisance rénale*
L'ASC du létermovir était environ 1,9 fois et 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] supérieur ou égal à 30 à 59 mL/min/1,73 m²) et grave (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m²), respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. Les différences d'exposition au létermovir dues à l'insuffisance rénale ne sont pas pertinentes sur le plan clinique.
 - *Après une greffe de rein*
Selon l'analyse pharmacocinétique en fonction de la population, l'ASC du létermovir était environ 1,1, 1,3 et 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr supérieure ou égale à 60 et inférieure à 90 mL/min), modérée (ClCr supérieure ou égale à 30 et inférieure à 60 mL/min) et grave (ClCr supérieure ou égale à 15 et inférieure à 30 mL/min), respectivement, par rapport aux sujets dont la ClCr est supérieure ou égale à 90 mL/min. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique.
- **Insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique** : Des hausses pertinentes sur le plan clinique de l'exposition au létermovir sont attendues chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou grave.
- **Obésité** : D'après les analyses pharmacocinétiques en fonction de la population effectuées au cours de la phase I, on estime que l'ASC du létermovir est de 18,7 % inférieure chez les sujets pesant entre 80 et 100 kg comparativement aux sujets pesant 67 kg. D'après les analyses de la pharmacocinétique en fonction de la population utilisant des données provenant de receveurs d'une greffe de rein, on estime que l'ASC du létermovir est de 26 % inférieure chez les sujets pesant plus de 80 kg comparativement aux sujets pesant 80 kg ou moins. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Comprimés et solution pour injection :

Conserver les comprimés PREVYMIS® dans leur emballage d'origine jusqu'à leur utilisation.

Conserver les comprimés PREVYMIS® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Conserver les flacons de PREVYMIS® pour injection à une température de 15 °C à 25 °C. Conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

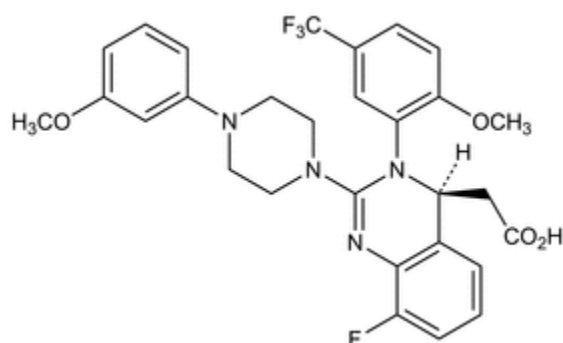
Substance pharmaceutique

Nom propre : létermovir

Nom chimique : acide (4S)-2-[8-fluoro-2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]-3-[2-méthoxy-5-(trifluorométhyl)phényl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl]acétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₂₈F₄N₄O₄, 572,55

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le létermovir, une substance médicamenteuse (SM), est une poudre amorphe, dotée de deux valeurs de pKa, soit 3,6 et 7,1. Le létermovir existe principalement sous forme de zwitterion à un pH entre 4 et 7, avec une solubilité intrinsèque peu élevée d'environ 0,3 mg/mL. La solubilité augmente lorsque le pH est supérieur à 7; elle augmente à 7,7 mg/mL et à 25,5 mg/mL à un pH de 8 et de 9, respectivement.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique [R+]

Étude de phase III visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de PREVYMIS® dans la prévention d'une infection à CMV importante sur le plan clinique chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+]. Un résumé du protocole d'étude et des données démographiques est présenté au [Tableau 10](#).

Tableau 10 – Résumé du protocole d'étude et des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude clinique de phase III menée auprès de receveurs d'une GCSH (P001)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Autres caractéristiques démographiques	Caractéristiques initiales des patients
P001 Prophylaxie jusqu'à la 14 ^e semaine (~100 jours) après la GCSH	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	PREVYMIS® : dose de 480 mg 1 f.p.j. ou de 240 mg 1 f.p.j., s'il est administré conjointement avec la CsA, jusqu'à la 14 ^e semaine (~100 jours) après la GCSH; la dose est la même pour les comprimés ou la préparation pour injection IV. Placebo : placebo apparié aux comprimés par voie orale de létermovir; solution isotonique de chlorure de sodium ou dextrose à 5 % comme comparateur placebo de la préparation pour injection IV de létermovir.	Total : 565 PREVYMIS® : 373 Placebo : 192	Âge moyen : 50,8 ans Âge médian : 54 ans Intervalle : (de 18 à 78 ans)	Hommes : 58 % Femmes : 42 % 10 % étaient asiatiques; 2 % étaient de race noire ou africaine; et 7 % étaient hispaniques ou d'origine latine	Les raisons les plus courantes d'indication de la GCSH comprenaient la leucémie myéloïde aiguë (38 %), le syndrome myéloblastique (15 %) et le lymphome (13 %). La moitié (50 %) des sujets ont reçu un traitement myéloablatif, 52 %, de la cyclosporine et 42 %, du tacrolimus. Au total, 12 % des sujets ont testé positifs pour l'ADN du CMV au début de l'étude.
P040 Prophylaxie de la 14 ^e semaine (~100 jours) à la 28 ^e semaine (~200 jours) après la GCSH	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	PREVYMIS® : dose de 480 mg 1 f.p.j. ou de 240 mg 1 f.p.j., s'il est administré conjointement avec la CsA, de la 14 ^e semaine (~100 jours) à la 28 ^e semaine (~200 jours) après la GCSH; la dose est la même pour les comprimés ou la préparation pour injection IV.	Total : 218 PREVYMIS® : 144 Placebo : 74	Âge moyen : 52,2 ans Âge médian : 55 ans Intervalle : (de 20 à 74 ans)	Hommes : 62 % Femmes : 38 % 11 % étaient asiatiques; 2 % étaient de race noire ou africaine; et 10 % étaient hispaniques ou d'origine latine	Les raisons les plus courantes d'indication de la GCSH étaient la leucémie myéloïde aiguë (42 %), la leucémie lymphoblastique aiguë (15 %) et le syndrome myélodysplasique (11 %).

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Autres caractéristiques démographiques	Caractéristiques initiales des patients
		Placebo : placebo apparié aux comprimés par voie orale de létermovir; solution isotonique de chlorure de sodium ou dextrose à 5 % comme comparateur placebo de la préparation pour injection IV de létermovir.				

Prophylaxie jusqu'à la 14^e semaine (~100 jours) après la GCSH

Les sujets ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir PREVYMIS® ou un placebo. La répartition aléatoire des sujets a été stratifiée selon le centre de l'étude et selon le risque de réactivation du CMV au début de l'étude. Le traitement avec le médicament à l'étude a été instauré après la GCSH (jour 0-28 après la GCSH) et s'est poursuivi jusqu'à la 14^e semaine après la GCSH. Les sujets ont fait l'objet d'une surveillance relative au principal paramètre d'efficacité jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH.

Au début de l'étude, 31 % des sujets se situaient dans la catégorie à risque élevé, définie par au moins l'un des critères suivants : Donneur dont l'antigène HLA (antigène leucocytaire humain) est apparenté (frère ou sœur), et porteur d'au moins une zone de discordance dans l'un des trois loci suivants du gène HLA : donneur HLA-A, B ou DR, donneur haploidentique; donneur non apparenté présentant au moins une zone de discordance dans l'un des quatre loci suivants du gène HLA : HLA-A, B, C et DRB1; utilisation de cellules souches de sang de cordon ombilical; utilisation de greffons débarrassés de leurs lymphocytes T *ex vivo*; réaction de greffe contre l'hôte (RGCH) de grade 2 ou plus nécessitant l'administration de corticostéroïdes à action générale. Les 69 % des sujets restants ne répondaient à aucun des critères de la catégorie à risque élevé et ont donc été inclus dans la catégorie de patients à faible risque.

Infection à CMV importante sur le plan clinique

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P001 était la fréquence des infections à CMV importantes sur le plan clinique survenues jusqu'à la 24^e semaine après la GCSH. Une infection à CMV cliniquement importante était définie par l'apparition d'une maladie à CMV touchant un organe cible, ou l'instauration d'un traitement préemptif anti-CMV à cause d'une virémie à CMV confirmée (d'après l'épreuve COBAS* AmpliPrep/COBAS TaqMan* de Roche, seuil inférieur de quantification [SQ] de 137 UI/mL, soit environ 150 copies/mL), et par l'état clinique du sujet. D'après l'approche utilisée, les patients qui n'ont pas terminé l'étude étaient considérés comme des échecs thérapeutiques, ce qui comprenait les sujets ayant abandonné l'étude avant la 24^e semaine après la GCSH, et ceux pour lesquels il manquait un résultat à la 24^e semaine après la GCSH.

PREVYMIS® a montré une efficacité supérieure à celle du placebo d'après l'analyse du paramètre principal, comme le montre le [Tableau 11](#). La différence entre les traitements estimée à -23,5 % était statistiquement significative (valeur p unilatérale < 0,0001).

Tableau 11 – Étude P001 : résultats sur l'efficacité chez les receveurs d'une GCSH (patients n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique, population de l'EAI)

Paramètre	PREVYMIS® (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Paramètre principal (Proportion de sujets dont la prophylaxie a échoué)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motifs des échecs^β		
Infection à CMV importante sur le plan clinique dans la période allant jusqu'à la 24 ^e semaine [†]	57 (17,5)	71 (41,8)
Instauration d'un traitement préventif à la suite d'une virémie à CMV confirmée	52 (16,0)	68 (40,0)
Maladie à CMV touchant un organe cible	5 (1,5)	3 (1,8)
Abandon de l'étude avant la 24 ^e semaine	56 (17,2)	27 (15,9)
Résultat manquant dans la période allant jusqu'à la visite de la 24 ^e semaine	9 (2,8)	5 (2,9)
Différence entre les traitements selon la strate de randomisation (PREVYMIS®-placebo)[‡]		
Différence (IC à 95 %)	-23,5 (-32,5 à -14,6)	
Valeur p	< 0,0001	
^β Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre énuméré. [†] L'infection à CMV cliniquement importante était définie par une maladie à CMV touchant un organe cible ou l'instauration d'un traitement préventif à cause d'une virémie à CMV confirmée, et l'état clinique du sujet. [‡] Les IC à 95 % et les valeurs p pour les différences dans les taux de réponse entre les traitements ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon la strate de randomisation, avec pondération de la différence selon la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par groupe dans chaque strate (risque élevé ou faible). Une valeur p unilatérale ≤ 0,0249 a été utilisée pour établir la signification statistique. Nota : EAI = ensemble d'analyse intégral; l'EAI comprend les sujets répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude; il ne comprend pas les sujets chez qui l'ADN du CMV a été détecté au début de l'étude. Prise en charge des données manquantes = patients n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique. Étant donné que les patients qui n'ont pas terminé l'étude étaient considérés comme des échecs thérapeutiques, l'échec était défini comme tous les sujets qui ont présenté une infection à CMV importante sur le plan clinique, ou ceux qui ont abandonné l'étude avant la fin ou pour lesquels il manquait un résultat pendant la période allant jusqu'à la visite de la 24 ^e semaine après la GCSH. N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement. n (%) = nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.		

À la 14^e semaine après la GCSH, le taux d'événement selon la méthode de Kaplan-Meier (K-M) pour l'infection à CMV importante sur le plan clinique était de 6,8 % dans le groupe PREVYMIS®, comparativement à 41,3 % dans le groupe placebo. À la 24^e semaine après la GCSH, le taux d'événement selon la méthode de K-M pour l'infection à CMV importante sur le plan clinique était de 18,9 % dans le groupe PREVYMIS® comparativement à 44,3 % dans le groupe placebo (valeur de p nominale et

bilatérale du test logarithmique par rangs stratifié, $p < 0,0001$). Les facteurs associés à une infection à CMV importante sur le plan clinique entre la 14^e semaine et la 24^e semaine après la GCSH chez les sujets traités avec PREVMIS® incluaient le risque élevé de réactivation du CMV au début de l'étude, la présence d'une RGCH, et l'administration de stéroïdes à n'importe quel moment après la répartition aléatoire.

Parmi les 373 sujets traités avec PREVMIS® dans l'étude P001, 56 (15,0 %) étaient âgés d'au moins 65 ans. L'innocuité et l'efficacité étaient comparables chez les sujets plus âgés et les sujets plus jeunes.

L'efficacité était constamment en faveur de PREVMIS®, et ce, dans tous les sous-groupes, ce qui comprend les sujets appartenant à la catégorie à risque faible ou élevé de réactivation du CMV, la source de cellules souches, les donneurs incompatibles, les donneurs haploïdétiques, les sujets qui avaient reçu un traitement de conditionnement ou des traitements immunosuppresseurs concomitants.

Mortalité

Comparativement au groupe placebo, le taux d'événement selon la méthode de K-M pour la mortalité toutes causes confondues dans le groupe létermovir était de 12,1 % vs 17,2 % à la 24^e semaine après la GCSH et de 23,8 % vs 27,6 % à la 48^e semaine après la GCSH.

Comparativement au groupe placebo, le taux d'événement selon la méthode de K-M pour la mortalité liée au CMV (définie comme étant la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant présenté une infection à CMV importante sur le plan clinique [paramètre principal]) dans le groupe létermovir était de 0,7 % vs 9,1 % à la 24^e semaine après la GCSH (valeur de p nominale et bilatérale du test logarithmique par rangs stratifié, $p < 0,0001$) et de 3,6 % vs 16,0 % à la 48^e semaine après la GCSH (valeur de p nominale et bilatérale du test logarithmique par rangs stratifié, $p < 0,0001$).

Prophylaxie de la 14^e semaine (~100 jours) à la 28^e semaine (~200 jours) après la GCSH

L'efficacité d'une prolongation de la prophylaxie avec PREVMIS®, de la 14^e semaine (~100 jours) à la 28^e semaine (~200 jours) après la GCSH, chez des patients présentant un risque d'infection et de maladie à CMV tardives a été évaluée chez des adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+]. Les sujets admissibles qui ont terminé la prophylaxie avec PREVMIS® jusqu'à environ 100 jours après la GCSH ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir PREVMIS® ou un placebo de la 14^e semaine à la 28^e semaine après la GCSH. Les sujets ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à la 28^e semaine après la GCSH pour ce qui est du critère principal d'efficacité; le suivi des sujets ne recevant plus de traitement s'est poursuivi jusqu'à la 48^e semaine après la GCSH.

Au début de l'étude, tous les sujets présentaient des facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV tardives; 64 % d'entre eux présentaient au moins deux facteurs de risque. Parmi les facteurs de risque, notons un donneur dont l'antigène HLA (antigène leucocytaire humain) est apparenté (membre de la fratrie) et qui est porteur d'au moins une zone de discordance dans l'un des trois loci suivants du gène HLA : donneur HLA-A, B ou DR; un donneur haploïdétique; un donneur non apparenté présentant au moins une zone de discordance dans l'un des quatre loci suivants du gène HLA : HLA-A, B, C et DRB1; une utilisation de cellules souches de sang de cordon ombilical; une utilisation de greffons débarrassés de leurs lymphocytes T *ex vivo*; un traitement avec une globuline anti-thymocytes; un traitement avec de l'alemtuzumab; l'utilisation de prednisone (ou équivalent) systémique à raison d'une dose ≥ 1 mg/kg de poids corporel par jour.

Infection à CMV importante sur le plan clinique

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P040 était la fréquence des infections à CMV importantes sur le plan clinique survenues jusqu'à la 28^e semaine après la GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative était définie par l'apparition d'une maladie à CMV touchant un organe cible, ou l'instauration d'un traitement préventif anti-CMV à cause d'une virémie à CMV confirmée, et par l'état clinique du sujet.

L'approche de l'échec observé a été utilisée, c'est-à-dire que les sujets qui ont abandonné l'étude avant la fin, sans toutefois présenter de virémie à CMV, ou pour lesquels des données étaient manquantes au moment de l'évaluation n'ont pas été considérés comme des échecs. Le nombre de sujets qui ont abandonné l'étude avant la 28^e semaine sans présenter de virémie à CMV était de 14 (9,7 %) dans le groupe PREVYMIS[®] et de 0 dans le groupe placebo. Le nombre de sujets pour lesquels un résultat manquait dans la période allant jusqu'à la visite de la 28^e semaine s'élevait à 3 (2,1 %) dans le groupe PREVYMIS[®] et à 4 (5,4 %) dans le groupe placebo; aucun sujet n'avait d'antécédents de virémie à CMV.

PREVYMIS[®] a montré une efficacité supérieure à celle du placebo d'après l'analyse du paramètre principal, comme le montre le [Tableau 12](#). La différence entre les traitements estimée à -16,1 % était statistiquement significative (valeur *p* unilatérale = 0,0005). L'efficacité était constamment en faveur de PREVYMIS[®], et ce, dans tous 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 12 – Étude P040 : résultats sur l'efficacité chez les receveurs d'une GCSH qui présentent un risque d'infection et de maladie à CMV tardives (approche de l'échec observé, population de l'EAI)

Paramètre	PREVYMIS [®] (~200 jours de PREVYMIS [®]) (N = 144) n (%)	Placebo (~100 jours de PREVYMIS [®]) (N = 74) n (%)
Échecs^β	4 (2,8)	14 (18,9)
Infection à CMV importante sur le plan clinique dans la période allant jusqu'à la 28 ^e semaine [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Instauration d'un traitement préventif à la suite d'une virémie à CMV confirmée	1 (0,7)	11 (14,9)
Maladie à CMV touchant un organe cible	1 (0,7)	2 (2,7)
Abandon de l'étude avant la 28 ^e semaine (présence d'une virémie à CMV)	2 (1,4)	1 (1,4)
Différence entre les traitements selon la strate de randomisation (PREVYMIS[®] [~200 jours de PREVYMIS[®]]-Placebo [~100 jours de PREVYMIS[®]])[†]		
Différence (IC à 95 %)	-16,1 (-25,8 à -6,5)	
Valeur p	0,0005	

^β Les catégories d'échec sont mutuellement exclusives et basées sur la hiérarchie des catégories dans l'ordre énuméré.
[†] L'infection à CMV cliniquement importante était définie par une maladie à CMV touchant un organe cible (prouvée ou probable) ou l'instauration d'un traitement préventif à cause d'une virémie à CMV confirmée, et l'état clinique du sujet.

‡ Les IC à 95 % et les valeurs p pour les différences dans les taux de réponse entre les traitements ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon la strate de randomisation, avec pondération de la différence selon la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par groupe dans chaque strate (donneur haploïdentique [oui/non]).

Une valeur p unilatérale $\leq 0,0249$ a été utilisée pour établir la signification statistique.

Prise en charge des données manquantes = approche des échecs observés, laquelle prévoit que tous les sujets qui ont présenté une infection à CMV importante sur le plan clinique, ou ceux qui ont abandonné l'étude avant la fin en raison d'une virémie à CMV de la 14^e semaine (~100 jours) à la 28^e semaine (~200 jours) après la GCSH sont considérés comme des échecs.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement.

n (%) = nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.

Parmi les sujets du groupe PREVYMIS, le taux cumulatif de cas d'infection à CMV cliniquement significative est passé de 1,6 % à la fin de la prophylaxie (semaine 28) à 15,6 % à la 38^e semaine. Dans le groupe placebo, ce taux s'est également accru, passant de 17,6 % à la semaine 28 à 19,0 % à la 38^e semaine. Aucun autre cas d'infection à CMV cliniquement significative n'a été observé dans l'un ou l'autre des groupes de traitement entre la 38^e et la 48^e semaine.

Adultes séronégatifs pour le CMV ayant reçu une greffe de rein d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-]

Une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité de PREVYMIS® en prophylaxie comme stratégie de prévention de la maladie à CMV chez les adultes qui reçoivent une greffe de rein et qui présentent un risque élevé [D+/R-]. Un résumé des caractéristiques démographiques des patients et de la méthodologie de l'étude est présenté au [Tableau 13](#).

Tableau 13 – Résumé du protocole d'étude et des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude clinique de phase III menée auprès de receveurs d'une greffe de rein (P002)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Autres caractéristiques démographiques	Caractéristiques initiales des patients
P002	Étude de non-infériorité multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif	PREVYMIS® : dose de 480 mg 1 f.p.j. ou de 240 mg 1 f.p.j., s'il est administré conjointement avec la CsA, jusqu'à la 28 ^e semaine (~200 jours) après la greffe de rein; la dose est la même pour les comprimés ou la préparation pour injection IV. L'acyclovir à 400 mg a été administré conjointement 2 fois par jour.	Total : 589 PREVYMIS® : 292 Valganciclovir : 297	Âge moyen : 49,6 ans Âge médian : 51 ans Intervalle : (de 18 à 82 ans)	Hommes : 72 % Femmes : 28 % 2 % étaient asiatiques; 9 % étaient de race noire ou africaine; et 17 % étaient hispaniques ou d'origine latine 60 % ont reçu un rein d'un donneur décédé	Les raisons les plus courantes d'indication de la greffe de rein étaient la dysplasie rénale kystique congénitale (17 %), l'hypertension (16 %) et le diabète/la néphropathie diabétique (14 %).

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Autres caractéristiques démographiques	Caractéristiques initiales des patients
		Valganciclovir : dose de 900 mg 1 f.p.j. par voie orale ou ganciclovir à 5 mg/kg 1 f.p.j. par voie IV; avec ajustement pour tenir compte de la fonction rénale.				

Les sujets ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir PREVYMIS® ou le valganciclovir. PREVYMIS® a été administré conjointement avec l'acyclovir en prophylaxie contre le virus de l'herpès simplex (VHS) et le virus varicelle-zona (VVZ). Les sujets qui ont été répartis au hasard pour recevoir le valganciclovir ont reçu un placebo au lieu de l'acyclovir. La répartition aléatoire des sujets a été stratifiée selon l'utilisation ou la non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction. Le traitement avec le médicament à l'étude a été instauré après la greffe de rein (entre les jours 0 et 7) et s'est poursuivi jusqu'à la 28^e semaine (~200 jours) après la greffe. Les sujets ont fait l'objet d'une surveillance jusqu'à la 52^e semaine après la greffe.

Maladie à CMV

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude P002 était la fréquence de la maladie à CMV (maladie à CMV touchant un organe cible ou syndrome à CMV, confirmé par un comité d'évaluation indépendant) jusqu'à la 52^e semaine après la greffe. L'approche de l'échec observé a été utilisée, c'est-à-dire que les sujets qui ont abandonné l'étude avant la fin pour quelque raison que ce soit ou pour lesquels des données étaient manquantes au moment de l'évaluation n'ont pas été considérés comme des échecs. Le nombre de sujets qui ont abandonné l'étude avant la 52^e semaine s'élevait à 32 (11,1 %) dans le groupe PREVYMIS® et à 28 (9,4 %) dans le groupe valganciclovir. Le nombre de sujets pour lesquels un résultat manquait dans la période allant jusqu'à la visite de la 52^e semaine s'élevait à 24 (8,3 %) dans le groupe PREVYMIS® et à 25 (8,4 %) dans le groupe valganciclovir.

D'après la marge de non-infériorité de 10 %, PREVYMIS® s'est révélé non inférieur au valganciclovir d'après l'analyse du paramètre principal, comme le montre le [Tableau 14](#).

Tableau 14 – Étude P002 : résultats sur l'efficacité chez les receveurs d'une greffe de rein (approche de l'échec observé, population de l'EAI)

Paramètre	PREVYMIS® (N = 289) n (%)	Valganciclovir (N = 297) n (%)
Maladie à CMV^β jusqu'à la 52^e semaine	30 (10,4)	35 (11,8)
Syndrome à CMV [§]	24 (8,3)	34 (11,4)
Maladie à CMV touchant un organe cible	6 (2,1)	1 (0,3)

Paramètre	PREVYMIS® (N = 289) n (%)	Valganciclovir (N = 297) n (%)
Différence entre les traitements selon la strate de randomisation (PREVYMIS®-valganciclovir)[†] Différence (IC à 95 %)	-1,4 (-6,5 à 3,8) [‡]	
<p>^β Les cas de maladie à CMV ont été confirmés par un comité d'évaluation indépendant.</p> <p>[§] Le syndrome à CMV était défini comme la présence de CMV dans le sang par l'isolement viral, la culture rapide ou un test des acides nucléiques et de deux des éléments suivants ou plus : fièvre ≥ 38 °C pendant au moins 2 jours, fatigue ou malaise d'apparition récente ou s'aggravant, leucopénie ou neutropénie détectée au moyen de 2 mesures différentes prises à au moins 24 heures d'intervalle, nombre de lymphocytes atypiques ≥ 5 %, thrombocytopenie, élévation des taux d'ALT ou d'AST à 2 fois la LSN.</p> <p>[†] Les IC à 95 % pour les différences dans les taux de réponse entre les traitements ont été calculés à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon la strate de randomisation, avec pondération de la différence selon la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par groupe dans chaque strate (utilisation/non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction).</p> <p>[‡] La marge de non-infériorité étant de 10 %, PREVYMIS® s'avère non inférieur au traitement à base de valganciclovir.</p> <p>Prise en charge des données manquantes : approche des échecs observés, laquelle prévoit que les sujets qui abandonnent l'étude avant la fin pour quelque raison que ce soit ne sont pas considérés comme des échecs.</p> <p>N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement. n (%) = nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.</p>		

L'efficacité était comparable dans tous les sous-groupes, y compris pour ce qui est de l'utilisation/la non-utilisation d'une immunothérapie anti-lymphocytaire hautement cytolytique pendant l'induction.

Aucun sujet du groupe PREVYMIS® n'a présenté de maladie à CMV jusqu'à la 28^e semaine après la greffe, comparativement à 5 dans le groupe valganciclovir.

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le létermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, qui est nécessaire pour la réplication de l'ADN viral. La caractérisation biochimique et la microscopie électronique ont montré que le létermovir affecte la formation d'unités génomiques de longueur adéquate et qu'il interfère avec la maturation des virions.

Activité antivirale

Dans un modèle d'infection en culture cellulaire, la CE₅₀ médiane du létermovir contre un ensemble d'isolats cliniques du CMV était de 2,1 nM (intervalle : 0,7 à 6,1 nM, n = 74). Aucune différence significative n'a été observée quant à la valeur de la CE₅₀ par génotype gB du CMV (n = 70).

Résistance virale

En culture cellulaire

Les sous-unités de l'ADN-terminase du CMV sont encodées par les gènes *UL51*, *UL56* et *UL89* du CMV. Des mutants du CMV moins sensibles au létermovir ont été sélectionnés en culture cellulaire et les substitutions étaient liées à *pUL51* (P91S, A95V), *pUL56* (C25F, S229F, V231A, V231L, N232Y, V236A, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, K258E, F261C, F261L, F261S, Y321C,

C325F, C325R, C325W, C325Y, L328V, M329T, A365S, N368D, R369G, R369M, R369S) et *pUL89* (N320H, D344E). Les valeurs de la CE₅₀ des mutants recombinants du CMV exprimant ces substitutions sont de 1,6 à 9 300 fois plus élevées que celles obtenues avec le virus de référence de type sauvage. Les ratios des valeurs de la CE₅₀ > 3 000 sont interprétés comme une résistance absolue au létermovir, car la diminution de la production virale survient à des concentrations cytotoxiques au létermovir visibles.

Lors des études cliniques

Lors d'une étude de phase 2b évaluant des doses de létermovir de 60, 120 ou 240 mg/jour ou un placebo administrés jusqu'à 84 jours à 131 receveurs d'une GCSH, l'analyse de la séquence d'ADN d'une région précise du gène *UL56* (acides aminés en position 231 à 369) a été effectuée sur des échantillons provenant de 12 sujets traités avec le létermovir, chez qui la prophylaxie avait échoué et pour lesquels on disposait d'échantillons aux fins d'analyses. Un sujet (qui avait reçu la dose de 60 mg/jour) était porteur d'une variante génotypique (GV) conférant une résistance au létermovir (V236M).

Lors d'une étude de phase III (P001), on a analysé la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des gènes *UL56* et *UL89* à partir d'échantillons provenant de 50 sujets traités avec le létermovir chez qui la prophylaxie avait échoué et pour lesquels on disposait d'échantillons aux fins d'analyses. Au total, quatre substitutions associées à une résistance au létermovir, toutes liées à *pUL56*, ont été détectées chez trois sujets qui étaient porteurs des substitutions suivantes : V236M, C325W et R369T et E237G, respectivement.

Lors d'une étude de phase III (P002), on a analysé la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des gènes *UL51*, *UL56* et *UL89* à partir d'échantillons provenant de 52 sujets traités avec le létermovir qui ont présenté une maladie à CMV ou qui ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au létermovir n'a été détectée au-dessus de la limite de 5 % validée du test.

Lors d'une étude de phase III (P040), on a analysé la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes des gènes *UL51*, *UL56* et *UL89* à partir d'échantillons provenant de 32 sujets (sans égard au groupe de traitement) chez qui la prophylaxie s'était soldée par un échec ou qui ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au létermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test.

Résistance croisée

Une résistance croisée avec des médicaments n'appartenant pas à cette classe est improbable. Le létermovir est pleinement actif contre les populations virales comportant des substitutions qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de l'ADN polymérase du CMV (ganciclovir, cidofovir et foscarnet). Une sélection de souches recombinantes du CMV comportant des substitutions qui confèrent une résistance au létermovir était totalement sensible au cidofovir, au foscarnet et au ganciclovir, à l'exception d'une souche recombinante présentant une substitution E237G de la *pUL56* qui réduit par 2,1 fois la sensibilité au ganciclovir par rapport au virus de type sauvage.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Une toxicité testiculaire a été notée uniquement chez des rats pour qui l'exposition systémique (ASC) était ≥ 3 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à raison de la dose recommandée chez l'humain. Cette toxicité était caractérisée par une dégénérescence des tubules séminifères, une oligospermie et la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, avec diminution du poids des

testicules est des épидidymes. Chez le rat, la concentration sans effet toxique dans les testicules a été observée à des expositions (ASC) comparables aux expositions chez l'humain, à la dose recommandée chez l'humain. Cette toxicité testiculaire semble être spécifique de l'espèce; aucune toxicité testiculaire n'a été observée chez les souris et les singes à raison des doses les plus élevées testées, soit à des expositions jusqu'à 4 fois et 2 fois supérieures, respectivement, aux expositions chez l'humain, à la dose recommandée chez l'humain. La pertinence de ces résultats chez l'humain est inconnue (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Cancérogénicité : Une étude de cancérogénicité portant sur l'administration du létermovir par voie orale pendant 6 mois a été menée chez des souris transgéniques rasH2 (Tg.rasH2); elle n'a montré aucun potentiel oncogène pertinent pour l'humain à raison des doses les plus élevées testées, soit 150 mg/kg/jour (environ la même ASC chez l'humain à la dose recommandée chez l'humain) et 300 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC chez l'humain à la dose recommandée chez l'humain) chez les mâles et les femelles, respectivement.

Génotoxicité : Le létermovir ne s'est pas révélé génotoxique après une batterie d'épreuves *in vitro* ou *in vivo*, qui comprenaient des tests de mutagenèse microbienne, la recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois et une étude des micronoyaux *in vivo* chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Reproduction

Lors des études sur la fécondité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, le létermovir n'a eu aucun effet sur la fécondité des femelles à raison de la dose la plus élevée testée, soit 240 mg/kg/jour (environ 5 fois l'ASC chez l'humain, à la dose recommandée chez l'humain). Chez les rats mâles, on a noté une baisse de la concentration des spermatozoïdes, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une baisse de la fécondité à des expositions systémiques ≥ 3 fois l'ASC chez l'humain, à la dose recommandée chez l'humain (voir [Toxicologie générale](#)).

Développement

Chez des rates gravides, une toxicité maternelle (y compris la diminution du gain de poids corporel) a été notée à la dose maximale testée de 250 mg/kg/jour (environ 11 fois l'ASC à la dose recommandée chez l'humain); chez les rejetons, on a noté une diminution du poids fœtal avec retard de l'ossification, et des fœtus légèrement œdémateux; on a aussi noté une fréquence accrue du raccourcissement des cordons ombilicaux, ainsi que des variations et des malformations des vertèbres, des côtes et de la région pelvienne. Aucun effet sur les mères ou le développement n'a été noté jusqu'à la dose de 50 mg/kg/jour (environ 2,5 fois l'ASC à la dose recommandée chez l'humain).

Chez des lapines gravides, une toxicité maternelle (y compris la mortalité et les avortements) a été notée à la dose maximale testée de 225 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC à la dose recommandée chez l'humain); chez les rejetons, on a observé une fréquence accrue de malformations et de variations au niveau des vertèbres et des côtes. Aucun effet sur les mères ou le développement n'a été noté jusqu'à la dose de 75 mg/kg/jour (inférieure à l'ASC, à la dose recommandée chez l'humain).

Lors de l'étude sur le développement prénatal et postnatal, aucun effet nuisible au développement n'a été observé jusqu'à l'exposition la plus élevée testée de 180 mg/kg/jour (deux fois l'ASC, à la dose recommandée chez l'humain).

Allaitement

Aucun effet du létermovir sur la croissance et le développement postnatal n'a été observé chez les rats allaités, à raison de la plus haute dose testée (deux fois l'ASC, à la dose recommandée chez l'humain) [voir [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)].

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PREVYMIS®

comprimés de létermovir
létermovir pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PREVYMIS®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PREVYMIS®**.

Pour quoi utilise-t-on PREVYMIS®?

PREVYMIS® est un médicament d'ordonnance qui aide à empêcher les adultes de 18 ans et plus de tomber malades suite à un CMV (cytomégalovirus). Le CMV est un virus. Chez la majorité des gens, le CMV ne cause pas d'effets nuisibles. Toutefois, si votre système immunitaire est affaibli après une greffe de cellules souches (moelle osseuse) ou une greffe de rein, vous pourriez présenter un risque élevé d'être malade en raison du CMV.

Comment PREVYMIS® agit-il?

PREVYMIS® est un médicament antiviral. Il empêche le CMV de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de PREVYMIS®?

Ingrédient médicinal : létermovir

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, povidone 25 et stéarate de magnésium.

Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de titane, hypromellose 2910, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés à 480 mg uniquement) et triacétine. La cire de carnauba est ajoutée comme agent de satinage.

Solution pour injection intraveineuse : chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium et hydroxypropylbétadex.

PREVYMIS® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé : 240 mg et 480 mg.

Solution pour injection : 20 mg/mL. Offerte à 240 mg/12 mL et à 480 mg/24 mL.

Ne pas utiliser PREVYMIS® si :

- vous êtes allergique au létermovir ou à tout autre ingrédient de PREVYMIS®;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - le pimozide (pour le traitement du syndrome de Gilles de La Tourette);
 - des alcaloïdes de l'ergot (pour le traitement des migraines).

Si vous prenez **PREVYMIS®** avec de la cyclosporine, ne prenez pas de lovastatine, de rosuvastatine, de simvastatine ou de bosentan.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PREVYMIS®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous souffrez d'une maladie des reins.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie.
- Si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir. On ignore si PREVYMIS® peut être dangereux pour l'enfant que vous portez.
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si PREVYMIS® peut passer dans le lait maternel et être absorbé par le nourrisson.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec PREVYMIS® :

- Si vous prenez l'un de ces médicaments, assurez-vous d'en aviser votre médecin :
 - Alfentanil, fentanyl (pour traiter la douleur intense)
 - Amiodarone (pour traiter les battements de cœur irréguliers)
 - Midazolam (utilisé comme sédatif)
 - Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus (pour prévenir les rejets de greffe)
 - Voriconazole (pour traiter les infections fongiques)
 - Statines, comme l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine (pour abaisser un taux élevé de cholestérol)
 - Oméprazole, pantoprazole (pour traiter les ulcères d'estomac et d'autres troubles d'estomac)
 - Glyburide, répaglinide, rosiglitazone (pour abaisser un taux élevé de sucre dans le sang)
 - Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne (pour traiter l'épilepsie ou les convulsions)
 - Warfarine (pour éclaircir le sang ou pour prévenir les caillots sanguins)
 - Rifabutine, rifampine (pour traiter les infections mycobactériennes)
 - Bosentan (pour abaisser la pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons)
 - Millepertuis (*Hypericum perforatum*) [produit à base d'herbes médicinales]
 - Éfavirenz, étravirine, névirapine (pour traiter l'infection par le VIH)
 - Modafinil (pour prévenir la somnolence)
- Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien si l'on vous prescrit un nouveau médicament.
- Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien qu'il vous remette une liste des médicaments qui pourraient interagir avec PREVYMIS®.
- Ne commencez pas à prendre un autre médicament ou ne cessez pas de le prendre sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Comment prendre PREVYMIS® :

- Vous pouvez recevoir PREVYMIS® de deux manières différentes : sous forme de comprimés ou par voie intraveineuse (IV).
- Il est important de ne pas oublier ou omettre de prendre vos doses de PREVYMIS®.

Dose habituelle :

Si vous prenez les comprimés :

- **Prenez 1 comprimé une fois par jour.**
 - Prenez-le à la même heure tous les jours.
 - Prenez-le avec ou sans nourriture.
 - Avalez le comprimé entier. Ne cassez pas, n'écrasez pas et ne mâchez pas le comprimé.
- Vous devez prendre ce médicament exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Gardez-le dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation.
- Ne cessez pas de prendre PREVYMIS® sans en parler d'abord avec votre médecin.
- Évitez de manquer de PREVYMIS®.

Si vous recevez PREVYMIS® par voie intraveineuse (IV) :

- Vous recevrez PREVYMIS® une fois par jour, sur une période d'environ 1 heure.

Surdosage :

Si vous prenez une plus grande quantité de PREVYMIS® que la dose prescrite, appelez votre médecin immédiatement.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PREVYMIS®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre les comprimés :

Si vous oubliez de prendre votre dose de PREVYMIS®, prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli. S'il est presque temps de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

- Ne prenez pas deux doses de PREVYMIS® en même temps pour compenser une dose oubliée.
- Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous recevez PREVYMIS® par voie intraveineuse (IV) :

- Si vous manquez votre rendez-vous, prenez-en un autre immédiatement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PREVYMIS®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PREVYMIS®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires courants de PREVYMIS® :

- nausées
- diarrhée
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
COURANT			
Leucopénie/neutropénie (faible nombre de globules blancs [cellules qui combattent les infections]) : fatigue, fièvre, endolorissements, douleurs et symptômes ressemblant à la grippe		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Comprimés et solution pour injection :

- Gardez PREVMIS® dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation.
- Conservez les comprimés PREVMIS® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Si vous devez conserver la solution pour injection PREVMIS® à la maison, gardez-la à la température ambiante (15 °C à 25 °C), à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir plus sur PREVMIS® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 13 mars 2024

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2017, 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.