

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 464 mg solution injectable

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

Chaque flacon à dose unique contient du lénacapavir sodique correspondant à 463,5 mg de lénacapavir dans 1,5 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection).

Solution limpide, jaune à brune.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Yeytuo injection, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à risque accru d'acquisition du VIH-1 pesant au moins 35 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

Yeytuo doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la prévention de l'infection par le VIH.

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Tous les individus doivent effectuer un dépistage du VIH-1 préalablement à l'initiation du lénacapavir, avant chaque injection ultérieure, et à chaque fois que le contexte clinique le justifie (voir rubriques 4.3 et 4.4). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH ne sera disponible qu'après l'initiation du lénacapavir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Préalablement à l'initiation de Yeytuo, les professionnels de santé doivent identifier les individus pour lesquels le schéma posologique d'injection requis pour l'initiation et l'entretien tous les 6 mois est adapté, et les individus doivent être informés de l'importance de l'observance aux visites d'administration programmées (voir rubrique 4.4).

### Posologie

Le schéma posologique chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg consiste en un schéma d'initiation obligatoire (injections sous-cutanées et comprimés oraux) suivi d'une dose d'entretien à renouveler tous les 6 mois (injections sous-cutanées) (Tableau 1).

Les comprimés oraux peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir le RCP de Yeytuo comprimé).

**Tableau 1 : Schéma posologique du lénacapavir pour l'initiation et l'entretien**

| Moment                                                          |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dose de lénacapavir : initiation<sup>a</sup></b>             |                                                                                                                        |
| Jour 1                                                          | 927 mg par injection sous-cutanée (2 injections <sup>b</sup> x 1,5 mL)<br>600 mg par voie orale (2 comprimés x 300 mg) |
| Jour 2                                                          | 600 mg par voie orale (2 comprimés x 300 mg)                                                                           |
| <b>Dose de lénacapavir : entretien</b>                          |                                                                                                                        |
| Tous les 6 mois<br>(26 semaines) <sup>c</sup><br>+/- 2 semaines | 927 mg par injection sous-cutanée (2 injections <sup>b</sup> x 1,5 mL)                                                 |

a Le schéma posologique complet d'initiation, incluant des injections sous-cutanées et des comprimés oraux, est obligatoire ; l'efficacité du lénacapavir n'a été établie que pour ce schéma posologique.

b Deux injections, la seconde étant effectuée au moins à 5 centimètres de la première injection (voir Mode d'administration).

c À compter de la date de la dernière injection.

### Dose oubliée

#### *Retards anticipés pour les injections*

Pendant la période d'entretien, s'il est anticipé que l'injection à 6 mois sera administrée avec un retard supérieur à 2 semaines, lénacapavir comprimés peut être utilisé en relais par voie orale de manière temporaire (pendant une durée maximale de 6 mois si nécessaire), jusqu'à la reprise des injections. Le relais par voie orale doit être initié dans un délai de 26 à 28 semaines après la dernière injection. Le schéma posologique est de 300 mg (1 comprimé) à prendre par voie orale tous les 7 jours. Reprendre le schéma d'entretien par injection dans les 7 jours suivant la dernière dose orale (voir le tableau 1).

#### *Injections oubliées*

Pendant la période d'entretien, si plus de 28 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection et si aucun relais par voie orale avec lénacapavir comprimés n'a été instauré, le schéma d'initiation doit être redémarré à partir du Jour 1 (voir le tableau 1).

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les personnes âgées. Les données disponibles concernant l'utilisation du lénacapavir chez les individus âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les individus présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  15 mL/min). Le lénacapavir n'a pas été étudié chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min ou sous thérapie de remplacement rénal) (voir rubrique 5.2), par conséquent, le lénacapavir doit être utilisé avec précaution chez ces individus.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les individus présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). Le lénacapavir n'a pas été étudié chez les individus présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2), par conséquent, le lénacapavir doit être utilisé avec précaution chez ces individus.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du lénacapavir chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Les injections de lénacapavir doivent uniquement être administrées par voie sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse (deux injections, la seconde étant réalisée au minimum à 5 centimètres de la première) par un professionnel de santé (voir rubrique 6.6). Ce médicament ne doit PAS être administré par voie intradermique (voir rubrique 4.4).

Pour des instructions sur la préparation et l'administration, voir « Instructions d'utilisation » dans la notice. Les « Instructions d'utilisation » sont également disponibles sous forme de carte dans le kit d'injection.

Après l'injection de lénacapavir, un dépôt de médicament se forme sous la peau au niveau du site d'administration, libérant lentement le lénacapavir. Chez certains individus, cela peut entraîner la formation d'un nodule au site d'injection (voir rubriques 4.8 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

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

Utilisation chez les individus dont le statut sérologique VIH-1 est inconnu (voir rubrique 4.4).

Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1, tels que :

- antimycobactériens : rifampicine
- anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

(voir rubrique 4.5).

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

#### Stratégie de prévention

Yeytuo doit être utilisé pour prévenir l'acquisition du VIH-1 uniquement chez des individus dont la séronégativité au VIH a été confirmée. La séronégativité au VIH-1 doit être établie avant l'initiation du lénacapavir. La séronégativité au VIH-1 de ces individus doit être reconfirmée avant chaque injection ultérieure de lénacapavir, et à chaque fois que le contexte clinique le justifie.

En cas de suspicion d'exposition récente (< 1 mois) au VIH-1 ou en présence de symptômes cliniques suggérant une infection aiguë à VIH-1, la séronégativité au VIH-1 doit être reconfirmée.

Yeytuo doit être utilisé pour prévenir l'acquisition du VIH-1 dans le cadre d'une stratégie visant à réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles (IST). Il convient d'identifier les individus pour lesquels le schéma posologique d'injection requis pour l'initiation et l'entretien tous les 6 mois est adapté. La non-observance du schéma posologique requis pour l'initiation et l'entretien (voir rubrique 4.2) peut entraîner un risque d'acquisition du VIH-1. Il convient d'informer et d'accompagner les individus sur l'observance du schéma d'administration du lénacapavir, le recours à d'autres mesures de prévention des IST, et l'importance du dépistage du VIH-1 et des autres IST.

Les concentrations plasmatiques moyennes de lénacapavir associées à une activité antivirale significative ont été atteintes au Jour 2 du schéma d'initiation requis et se sont maintenues pendant tout l'intervalle posologique de 26 semaines (voir rubrique 5.2). Le délai exact entre l'initiation du lénacapavir pour la PrEP du VIH-1 et l'atteinte d'un niveau de protection maximal contre l'infection par le VIH-1 est inconnu.

## Risque de résistance

Le lénacavir peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1). Il existe un risque de développer une résistance au lénacavir si un individu contracte le VIH-1 avant ou pendant le traitement par Yeytuo, ou après l'arrêt de Yeytuo. Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer la séronégativité au VIH-1 avant chaque injection ultérieure, et à chaque fois que le contexte clinique le justifie. Yeytuo ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 et des mutations sont apparues chez certains individus dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement Yeytuo. Les individus ayant une infection par le VIH-1 confirmée doivent commencer immédiatement un schéma de traitement complet du VIH-1 afin de réduire le risque de développement de résistances.

## Propriétés liées à l'action prolongée

Des concentrations résiduelles de lénacavir peuvent persister dans la circulation systémique des individus pendant une période prolongée (jusqu'à 12 mois, voire plus).

Ces concentrations peuvent altérer les expositions à d'autres médicaments (substrats sensibles du CYP3A et/ou de la P-gp) instaurés dans les 9 mois après la dernière dose sous-cutanée de lénacavir (voir rubrique 4.5).

Si le lénacavir est arrêté, mais le contexte clinique justifie de poursuivre la PrEP, d'autres formes de PrEP doivent être envisagées et initiées dans un délai de 28 semaines après la dernière injection de lénacavir.

## Réactions au site d'injection

### *Réactions au site d'injection liées à une administration inappropriée*

L'administration inappropriée (injection intradermique) a été associée à des réactions graves au site d'injection, y compris une nécrose et un ulcère. Les injections de Yeytuo doivent uniquement être administrées par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2).

### *Nodules et indurations de disparition lente ou ne disparaissant pas au site d'injection*

L'administration de Yeytuo peut provoquer des réactions locales au site d'injection (RSI), notamment des nodules et des indurations. Le professionnel de santé doit informer les patients que les nodules et les indurations au site d'injection peuvent disparaître plus lentement que les autres RSI ou ne pas disparaître (voir rubrique 4.8). Le mécanisme qui induit la persistance des nodules au site d'injection chez certains participants n'est pas clairement compris, mais il est possible qu'il soit lié à la présence d'un dépôt sous-cutané du médicament, associée à une réaction à un corps étranger sur le site d'injection. Les RSI qui ne disparaissent pas doivent faire l'objet d'une surveillance clinique.

## Co-administration d'autres médicaments

La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 (à savoir ciblant les 3 voies), n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

## Excipients

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

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

### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du lénacapavir

Le lénacapavir est un substrat du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1. Les inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir, ce qui pourrait conduire à une réduction de l'efficacité du lénacapavir. La co-administration du lénacapavir avec des inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacapavir. La co-administration du lénacapavir avec des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 administrés conjointement (à savoir, ciblant les 3 voies), sont susceptibles d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir. Cette co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 seuls ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp en association n'entraînent pas d'augmentation significative de l'exposition au lénacapavir.

### Effet du lénacapavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le lénacapavir est un inhibiteur modéré du CYP3A et un inhibiteur de la P-gp. La prudence est recommandée en cas de co-administration du lénacapavir avec un substrat sensible du CYP3A et/ou de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite. Le lénacapavir n'est pas un inhibiteur cliniquement significatif de la BCRP et n'inhibe pas l'OATP.

Les données cliniques d'interaction médicamenteuse dont le lénacapavir est la victime concernent le lénacapavir par voie orale. Aucune donnée clinique d'interaction médicamenteuse concernant le lénacapavir par voie sous-cutanée n'est disponible.

**Tableau 2 : Interactions entre Yeytuo et d'autres médicaments**

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                               | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation<br>de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                                              | Recommandation concernant la<br>co-administration avec Yeytuo                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
| Rifampicine <sup>a,b</sup><br>(600 mg une fois par jour)<br>(inducteur puissant du CYP3A<br>et inducteur de la P-gp et de<br>l'UGT) | Lénacapavir :<br>ASC : ↓ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 55 %                                                                                                                                                   | La co-administration est contre-<br>indiquée (voir rubrique 4.3).                                                               |
| Rifabutine<br>Rifapentine                                                                                                           | Interaction non étudiée.<br><br>La co-administration avec la<br>rifabutine ou la rifapentine est<br>susceptible de diminuer les<br>concentrations plasmatiques du<br>lénacapavir.                            | La co-administration n'est pas<br>recommandée (voir rubrique 4.4).                                                              |
| <b>ANTICONVULSIVANTS</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
| Carbamazépine<br>Phénytoïne                                                                                                         | Interaction non étudiée.                                                                                                                                                                                     | La co-administration est<br>contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                                                |
| Oxcarbazépine<br>Phénobarbital                                                                                                      | La co-administration de la<br>carbamazépine, l'oxcarbazépine, le<br>phénobarbital, ou la phénytoïne avec<br>le lénacapavir est susceptible de<br>diminuer les concentrations<br>plasmatiques de lénacapavir. | La co-administration n'est pas<br>recommandée (voir rubrique 4.4).<br><br>D'autres anticonvulsivants doivent<br>être envisagés. |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                                              | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation<br>de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                  | Recommandation concernant la<br>co-administration avec Yeytuo                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                 |
| Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                       | Interaction non étudiée.<br><br>La co-administration du millepertuis est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir.                   | La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                                                                   |
| <b>AGENTS ANTIRÉTROVIRAUX</b>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                 |
| Atazanavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(300 mg/150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de l'UGT1A1 et de la P-gp) | Lénacavir :<br>ASC : ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                       | La co-administration de lénacavir avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). |
| Éfavirenz <sup>b,c,d</sup> (600 mg une fois par jour) (inducteur modéré du CYP3A et inducteur de la P-gp)                                          | Lénacavir :<br>ASC : ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                         | La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).                                                                                 |
| Cobicistat <sup>b,c,d</sup> (150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de la P-gp)                                     | Lénacavir :<br>ASC : ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                       | Aucune adaptation de la posologie de lénacavir n'est requise.                                                                                   |
| Darunavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(800 mg/150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A, et inhibiteur et inducteur de la P-gp)   | Lénacavir :<br>ASC : ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                        |                                                                                                                                                 |
| Ténofovir alafénamide <sup>c,e</sup><br>(25 mg)<br>(substrat de la P-gp)                                                                           | Ténofovir alafénamide :<br>ASC : ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>Ténofovir <sup>f</sup> :<br>ASC : ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                | Aucune adaptation de la posologie de ténofovir alafénamide n'est requise.                                                                       |
| <b>DÉRIVÉS DE L'ERGOT</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                 |
| Dihydroergotamine<br>Ergotamine                                                                                                                    | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir. | La prudence est recommandée lors de la co-administration de la dihydroergotamine ou de l'ergotamine avec le lénacavir.                          |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                             | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation<br>de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                    | Recommandation concernant la<br>co-administration avec Yeytuo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sildénafil<br>Tadalafil<br>Vardénafil                                                                                             | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la PDE-5 sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.                                                                                                                                          | Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour l'hypertension artérielle pulmonaire : la co-administration avec le tadalafil n'est pas recommandée.<br><br>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour la dysfonction érectile :<br>Sildénafil : La dose initiale de 25 mg est recommandée.<br>Vardénafil : Pas plus de 5 mg par période de 24 heures.<br>Tadalafil :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour une utilisation selon les besoins : pas plus de 10 mg toutes les 72 heures</li> <li>• Pour une utilisation une fois par jour : la dose ne doit pas être supérieure à 2,5 mg</li> </ul> |
| <b>CORTICOSTÉROÏDES (systémiques)</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dexaméthasone<br>Hydrocortisone/cortisone                                                                                         | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.<br><br>Les concentrations plasmatiques du lénacavir sont susceptibles de diminuer lors de la co-administration avec la dexaméthasone systémique. | La co-administration du lénacavir avec des corticostéroïdes dont les expositions sont significativement augmentées par les inhibiteurs du CYP3A est susceptible d'augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Instaurer à la dose initiale la plus faible, puis adapter la dose avec précaution tout en surveillant la sécurité.<br><br>La prudence est recommandée lors de la co-administration de la dexaméthasone systémique avec le lénacavir, particulièrement dans le cadre d'une utilisation à long terme. D'autres corticostéroïdes doivent être envisagés.          |
| <b>INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lovastatine<br>Simvastatine                                                                                                       | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.                                                                                                                                                   | Instaurer la lovastatine et la simvastatine à la dose initiale la plus faible, puis adapter la dose avec précaution tout en surveillant la sécurité (p. ex. la myopathie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Atorvastatine                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aucune adaptation de la dose d'atorvastatine n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pitavastatine <sup>c,e</sup> (dose unique de 2 mg ; administration simultanée ou 3 jours après le lénacavir) (substrat de l'OATP) | Pitavastatine :<br>ASC : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aucune adaptation de la dose de pitavastatine et de rosuvastatine n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                 | Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                    | Recommandation concernant la co-administration avec Yeytuo                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rosuvastatine <sup>c,e</sup> (dose unique de 5 mg)<br>(substrat de la BCRP et de l'OATP)                              | Rosuvastatine :<br>ASC : ↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 57 %                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ANTIARYTHMIQUES                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Digoxine                                                                                                              | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique de digoxine est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.                       | La prudence et la surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine sont recommandées.                                                                                                                                                                                                |
| SÉDATIFS/HYPNOTIQUES                                                                                                  |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Midazolam <sup>c,e</sup> (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; administration simultanée)<br>(substrat du CYP3A)      | Midazolam :<br>ASC : ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hydroxymidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC : ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                              | La prudence est recommandée lors de la co-administration du midazolam ou du triazolam avec le lénacapavir.                                                                                                                                                                                        |
| Midazolam <sup>c,e</sup> (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; 1 jour après le lénacapavir)<br>(substrat du CYP3A)    | Midazolam :<br>ASC : ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hydroxymidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC : ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Triazolam                                                                                                             | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique de triazolam est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ANTICOAGULANTS                                                                                                        |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Anticoagulants oraux directs (AOD)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Édoxaban                                           | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique d'AOD est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.                             | En raison du potentiel risque de saignement, l'adaptation de la posologie d'AOD peut être requise. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de l'AOD pour plus d'informations sur l'utilisation en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A et/ou des inhibiteurs de la P-gp. |
| ANTIFONGIQUES                                                                                                         |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Voriconazole <sup>a,b,h</sup> (400 mg deux fois par jour/200 mg deux fois par jour)<br>(inhibiteur puissant du CYP3A) | Lénacapavir :<br>ASC : ↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                        | Aucune adaptation de la posologie de lénacapavir n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Itraconazole<br>Kétoconazole                                                                                          | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique du lénacapavir est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec l'itraconazole ou le kétoconazole. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                               | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                            | Recommandation concernant la co-administration avec Yeytuo                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H2                                                                                      |                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Famotidine <sup>a,b</sup> (40 mg une fois par jour, 2 heures avant le lénacapavir)                                  | Famotidine :<br>ASC : ↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                    | Aucune adaptation de la posologie de famotidine n'est requise.                               |
| CONTRACEPTIFS ORAUX OU D'ACTION PROLONGÉE                                                                           |                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Contraceptifs d'action prolongée :<br>Acétate de médroxyprogestérone<br>Étonogestrel<br>Énanthate de noréthistérone | Les données observées ne révèlent aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition aux contraceptifs d'action prolongée.                                     | Aucune adaptation de la dose des contraceptifs oraux ou d'action prolongée n'est nécessaire. |
| Contraceptifs oraux :<br>Éthinylestradiol<br>Progestatifs                                                           | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir. |                                                                                              |
| HORMONES D’AFFIRMATION DU GENRE (féminisantes ou masculinisantes)                                                   |                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Estradiol<br>Testostérone                                                                                           | Les données observées ne révèlent aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'estradiol et la testostérone.                                         | Aucune adaptation de la posologie de ces hormones d'affirmation du genre n'est requise.      |
| Anti-androgènes<br>Progestatif                                                                                      | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.      |                                                                                              |

a À jeun.

b Cette étude a été menée avec une dose unique de 300 mg de lénacapavir administrée par voie orale.

c Non à jeun.

d Ces médicaments antirétroviraux sont des sondes pour les enzymes/transporteurs référencés et ne doivent pas être co-administrés avec le lénacapavir pour la PrEP.

e Cette étude a été menée avec une dose unique de 600 mg de lénacapavir après une dose de charge de 600 mg deux fois par jour pendant 2 jours, les doses uniques de 600 mg de lénacapavir ont été administrées par voie orale avec chaque médicament co-administré.

f Le ténofovir alafénamide est transformé en ténofovir *in vivo*.

g Principal métabolite actif du midazolam.

h Cette étude a été menée avec une dose de charge de 400 mg de voriconazole deux fois par jour pendant un jour, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Individus en âge de procréer

Les individus en âge de procréer doivent être informés des caractéristiques liées à la libération prolongée de l'injection de lénacapavir.

Si un individu envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à l'initiation ou la poursuite de Yeytuo au cours de la grossesse doivent être discutés.

## Grossesse

Il existe des données limitées (130 issues de grossesse) sur l'utilisation du lénacapavir chez la femme enceinte. Les taux d'issues défavorables de grossesse chez des individus ayant reçu Yeytuo étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en termes de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Yeytuo peut être envisagé pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

## Allaitement

Le lénacapavir est présent dans le lait maternel. De faibles taux de lénacapavir ont été détectés chez des nourrissons allaités par des individus ayant débuté leur grossesse au cours du traitement par Yeytuo (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du lénacapavir chez des nouveau-nés/nourrissons.

Yeytuo peut être envisagé au cours de l'allaitement si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

## Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du lénacapavir sur la fertilité humaine masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets du lénacapavir sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Yeytuo ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents dans PURPOSE 1 et PURPOSE 2 étaient des réactions au site d'injection (71 % et 85 % respectivement).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables**

| Fréquence <sup>a</sup>                                         | Effet indésirable                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> |                                            |
| Très fréquent                                                  | réactions au site d'injection <sup>b</sup> |

a Fréquence basée sur la totalité des événements indésirables dans PURPOSE 1 et PURPOSE 2 (voir rubrique 5.1) qui ont été attribués au lénacapavir (ou à la procédure) selon l'investigateur.

b Inclut : nodule au site d'injection, douleur, induration, érythème, tuméfaction, prurit, ecchymose, chaleur, altération de la couleur, œdème, ulcère, hématome, hémorragie et gêne.

## Description des effets indésirables associés aux injections

### *Réactions locales au site d'injection (RSI)*

#### **PURPOSE 1**

Dans PURPOSE 1, 71 % des participants recevant le lénacapavir ont présenté des RSI, contre 38 % des participants recevant des injections placebo (et l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide [FTC/TAF] ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil [FTC/TDF]). La plupart des participants recevant le lénacapavir ont eu des RSI de sévérité légère (grade 1, 50 %) ou modérée (grade 2, 21 %). Des RSI de grade 3 ont été rapportées chez 4 (0,2 %) participants et incluaient : ulcère et nodule. Le lénacapavir a été arrêté en raison de RSI chez 4 (0,2 %) participants.

*Nodules* : Un nodule au site d'injection a été rapporté chez 66 % des participants recevant le lénacapavir, avec une résolution plus lente que celle des autres RSI. La durée médiane des nodules était de 274 (180, 407) jours. Sur les événements de nodule au site d'injection associés aux injections de lénacapavir du Jour 1, 70 % ont eu un délai de résolution médian de 276 jours.

*Autres RSI* : Les autres RSI rapportées chez plus de 2 % des participants recevant le lénacapavir étaient : douleur (34 %), tuméfaction (5 %), induration (4 %) et prurit (3 %). La durée médiane des RSI, à l'exclusion des nodules et indurations, était de 9 (4 à 30) jours.

#### **PURPOSE 2**

Dans PURPOSE 2, 85 % des participants recevant le lénacapavir ont présenté des RSI, contre 70 % des participants recevant des injections placebo (et l'association FTC/TDF). La plupart des participants ont eu des RSI de sévérité légère (grade 1, 66 %) ou modérée (grade 2, 18 %). Des RSI de grade 3 ont été rapportées chez 14 (0,6 %) participants et incluaient : ulcère, douleur, érythème, œdème et dermatite. Le lénacapavir a été arrêté en raison de RSI chez 26 (1,2 %) participants.

*Nodules* : Un nodule au site d'injection a été rapporté chez 65 % des participants, avec une résolution plus lente que celle des autres RSI. La durée médiane des nodules était de 239 (163, 362) jours. Sur les événements de nodule au site d'injection associés aux injections de lénacapavir du Jour 1, 70 % ont eu un délai de résolution médian de 269 jours.

*Autres RSI* : Les autres RSI rapportées chez plus de 2 % des participants recevant le lénacapavir étaient : douleur (58 %), érythème (18 %), induration (16 %), tuméfaction (7 %), prurit (4 %), ecchymose (3 %) et chaleur (2 %). La durée médiane des RSI, à l'exclusion des nodules et indurations, était de 4 (2 à 8) jours.

### Population pédiatrique

La sécurité du lénacapavir a été évaluée chez 59 adolescents âgés de 16 à < 18 ans et pesant  $\geq 35$  kg dans PURPOSE 1 et PURPOSE 2. Les effets indésirables chez l'adolescent étaient similaires avec ceux observés chez l'adulte.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, l'individu devra être surveillé afin de détecter les signes ou les symptômes d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage de Yeytuo repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique de l'individu. Comme le lénacapavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'il soit significativement éliminé par la dialyse.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, autres antiviraux, code ATC : J05AX31

#### Mécanisme d'action

Le lénacapavir est un inhibiteur sélectif de la fonction de la capsid du VIH-1 qui agit à plusieurs étapes en se liant directement sur l'interface entre les sous-unités de la protéine de capsid (CA). Le lénacapavir inhibe la réplication du VIH-1 en interférant avec plusieurs étapes essentielles du cycle viral, y compris l'intégration nucléaire de l'ADN proviral du VIH-1 médiée par la capsid (en bloquant la liaison des protéines d'import nucléaire à la capsid), l'assemblage et la libération du virus (en interférant avec le fonctionnement Gag/Gag-Pol, ce qui réduit la synthèse des sous-unités de la CA) et la formation du noyau de la capsid (en perturbant le taux d'association des sous-unités de la capsid, ce qui conduit à des capsides mal formées).

#### Activité antivirale et sélectivité *in vitro*

L'activité antivirale du lénacapavir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des PBMCs, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE<sub>50</sub> et de l'indice de sélectivité (CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>) étaient comprises entre 30 et 190 pM et entre 140 000 et > 1 670 000, respectivement, pour le virus VIH-1 de type sauvage. La CE<sub>95</sub> du lénacapavir ajustée sur les protéines était de 4 nM (3,87 ng par mL) dans la lignée cellulaire MT-4 pour le virus du VIH-1 de type sauvage.

Le lénacapavir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes (M, N, O) du VIH-1, y compris les sous-types A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Le lénacapavir était de 15 à 25 fois moins actif contre les isolats du VIH-2 que contre ceux du VIH-1.

#### Résistance

##### *En culture cellulaire*

Des variants du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au lénacapavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les mutations de résistance au lénacapavir identifiées sous pression de sélection *in vitro* sont au nombre de 7 dans la CA : L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S et T107N seules ou en association. Comparativement à la souche sauvage du virus, la sensibilité phénotypique au lénacapavir a été réduite de 4 à > 3 226 fois.

##### *Dans les essais cliniques*

Il y a eu 2 cas d'infections incidentes (infections survenues après l'initiation du lénacapavir pour la PrEP du VIH-1) chez les participants du groupe lénacapavir de l'essai PURPOSE 1. Les deux infections sont survenues après l'analyse principale. Le génotypage du virus chez le premier participant n'a révélé aucune substitution au niveau de la capsid associée à une résistance au lénacapavir. Le deuxième participant avait une charge virale trop faible pour permettre un génotypage.

Il y a eu 3 infections incidentes chez les participants du groupe lénacapavir dans l'essai PURPOSE 2. L'une des infections est survenue après l'analyse principale. Des substitutions associées à une résistance au lénacapavir ont été détectées dans les virus des 3 participants, 2 avec N74D et 1 avec Q67H/K70R.

##### *Résistance croisée*

L'activité antivirale *in vitro* du lénacapavir a été déterminée sur un large spectre de mutants du VIH-1 obtenus par mutagenèse dirigée et d'isolats du VIH-1 issus de patients présentant une résistance aux 4

principales classes d'agents antirétroviraux (INTI, INNTI, INI et IP ; n = 58), ainsi que sur des virus résistants aux inhibiteurs de la maturation (n = 32) et des virus résistants à la classe des inhibiteurs d'entrée (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc et enfuvirtide ; n = 42). Ces données indiquent que le lénacavir est resté totalement actif contre tous les variants testés, démontrant ainsi l'absence d'un profil de résistance croisée. En outre, l'activité antivirale du lénacavir contre les isolats de patients n'était pas affectée par la présence de polymorphismes naturels de Gag.

#### Effets sur l'électrocardiogramme

Dans une étude parallèle approfondie du QT/QTc, le lénacavir n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTcF. À des expositions supratherapeutiques au lénacavir (16 fois plus élevées que l'exposition thérapeutique au lénacavir), l'augmentation moyenne attendue (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF était de 2,6 (4,8) ms, et il n'y avait aucune association (p = 0,36) entre les concentrations plasmatiques observées de lénacavir et la variation du QTcF.

#### Données cliniques

L'efficacité et la sécurité du lénacavir pour la prévention de l'acquisition du VIH-1 ont été évaluées dans deux essais internationaux, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre comparateur actif (PURPOSE 1 et PURPOSE 2).

##### *PURPOSE 1*

Cette étude a été menée chez des femmes cisgenres sexuellement actives. Les participantes étaient randomisées pour recevoir le lénacavir selon le schéma posologique recommandé (voir le tableau 1, rubrique 4.2 ; n = 2 134), l'association FTC/TAF une fois par jour (n = 2 136), ou l'association FTC/TDF une fois par jour (n = 1 068) selon un ratio de 2:2:1.

L'âge médian des participantes était de 21 ans (intervalle : 16-26) et 99,9 % étaient noires. Les caractéristiques à l'inclusion chez les participantes randomisées étaient similaires à celles de la population de sélection.

L'efficacité du lénacavir a été établie en comparant l'incidence du VIH-1 dans le groupe lénacavir à celle du VIH-1 dans le groupe FTC/TDF. Aucun participant du groupe lénacavir (0 %) n'a présenté de nouvelle infection à VIH-1, contre 16 (1,5 %) participants dans le groupe FTC/TDF. Le lénacavir a établi sa supériorité avec une réduction de 100 % du risque d'acquisition du VIH-1 par rapport au FTC/TDF (tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats globaux pour les infections à VIH-1 dans PURPOSE 1**

|                                                                                | <b>Lénacavir<br/>n = 2 134</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 068</b> | <b>Rapport des taux<br/>(IC à 95 %)</b>                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes-années</b>                                                        | 1 939                          | 949                          | -                                                           |
| <b>Infections à VIH-1<br/>(taux d'incidence pour<br/>100 personnes-années)</b> | 0<br>(0,00)                    | 16<br>(1,69)                 | Lénacavir / FTC/TDF :<br>0,000 (0,000; 0,101)<br>p < 0,0001 |

IC = intervalle de confiance

##### *PURPOSE 2*

Cette étude a été menée chez des hommes cisgenres, des femmes transgenres, des hommes transgenres et des individus non-binaires sexuellement actifs. Les participants étaient randomisés pour recevoir le lénacavir selon le schéma posologique recommandé (voir le tableau 1, rubrique 4.2 ; n = 2 179) ou l'association FTC/TDF une fois par jour (n = 1 086) selon un ratio de 2:1.

L'âge médian des participants était de 29 ans (intervalle : 17-74) ; 33 % étaient caucasiens ; 27 % étaient noirs ; 13 % étaient asiatiques ; 63 % étaient hispaniques/latino-américains ; 22 % s'identifiaient à la diversité de genre (femmes transgenres, hommes transgenres et personnes

non-binaires) ; et 1 % avaient plus de 65 ans. Les caractéristiques à l'inclusion chez les participants randomisés étaient similaires à celles de la population de sélection.

L'efficacité du lénacapavir a été établie en comparant l'incidence du VIH-1 dans le groupe lénacapavir à celle du VIH-1 dans le groupe FTC/TDF. De nouvelles infections à VIH-1 ont été observées chez 2 (0,1 %) participants du groupe lénacapavir, contre 9 (0,8 %) participants du groupe FTC/TDF. Le lénacapavir a établi sa supériorité avec une réduction de 89 % par rapport au FTC/TDF (tableau 5). Les infections à VIH-1 des deux participants recevant le lénacapavir ont été diagnostiquées en utilisant des tests sérologiques standards du VIH.

**Tableau 5 : Résultats globaux pour les infections à VIH-1 dans PURPOSE 2**

|                                                                                | <b>Lénacapavir<br/>n = 2 179</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1086</b> | <b>Rapport des taux<br/>(IC à 95 %)</b>                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes-années</b>                                                        | 1938                             | 967                         | -                                                              |
| <b>Infections à VIH-1<br/>(taux d'incidence pour<br/>100 personnes-années)</b> | 2<br>(0,1)                       | 9<br>(0,93)                 | Lénacapavir / FTC/TDF :<br>0,111 (0,024; 0,513)<br>p = 0,00245 |

IC = intervalle de confiance

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lénacapavir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de la prévention de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

#### *Administration sous-cutanée*

La biodisponibilité absolue du lénacapavir après administration sous-cutanée était de 91 % sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population. Le lénacapavir administré par voie sous-cutanée forme un dépôt de médicament au niveau du site d'administration qui libère lentement le lénacapavir, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 84 jours après l'administration.

#### *Administration orale*

Le lénacapavir est absorbé après administration orale avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 4 heures après l'administration du lénacapavir. La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale du lénacapavir est faible sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population (de 4 à 7 % environ). Le lénacapavir est un substrat de la P-gp.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration du lénacapavir avec un repas à faible teneur en graisses (~400 kcal, 25 % de lipides) ou un repas riche en graisses (~1 000 kcal, 50 % de lipides) a entraîné des valeurs comparables de l'ASC, de la  $C_{max}$  et du  $T_{max}$ . Le lénacapavir oral peut être administré indépendamment des repas.

#### *Paramètres pharmacocinétiques*

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques de la population pour le lénacapavir après administration orale et sous-cutanée chez des participants adultes et adolescents (pesant au moins 35 kg) sont fournies dans le tableau 6. Des expositions similaires sont obtenues lorsque le lénacapavir est administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen ou dans la cuisse.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du lénacavir après administration orale et sous-cutanée à des participants adultes et adolescents recevant Yeytuo**

| Paramètre<br>Moyenne<br>(%CV) <sup>a, b</sup> | Jour 1 jusqu'à la fin de la Semaine 26 | État d'équilibre |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| ASC <sub>tau</sub><br>(h•ng/mL)               | 188 112 (41,0)                         | 257332 (38,7)    |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                   | 73,8 (55,6)                            | 82,5 (48,4)      |
| C <sub>rés</sub><br>(ng/mL)                   | 27,0 (58,3)                            | 37,0 (60,7)      |

CV = Coefficient de variation

a Expositions simulées d'après l'analyse PK de la population.

b Les concentrations plasmatiques moyennes de lénacavir ont atteint le quotient inhibiteur 4 (QI4 ; 4 fois supérieures à la concentration efficace à 95 % ajustée sur les protéines *in vitro*) associé à une activité antivirale significative au Jour 2 du schéma d'initiation requis et sont restées supérieures au QI4 pendant tout l'intervalle posologique de 26 semaines.

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du lénacavir était de 1 657 litres d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. Le lénacavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,8 %).

### Biotransformation

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lénacavir radiomarké chez des individus sains, 76 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces et < 1 % dans les urines. La forme inchangée du lénacavir était la fraction prédominante dans le plasma (69 %) et les fèces (33 %). Le métabolisme a joué un rôle moindre dans l'élimination du lénacavir. Le lénacavir a été métabolisé par oxydation, N-désalkylation, hydrogénation, hydrolyse d'amide, glucuronidation, conjugaison avec un hexose, conjugaison avec un pentose et conjugaison avec le glutathion ; principalement via le CYP3A et l'UGT1A1. Aucun métabolite circulant unique ne représente > 10 % de l'exposition liée au médicament dans le plasma.

### Élimination

La demi-vie médiane après administration orale et sous-cutanée était de 10 à 12 jours, et de 8 à 12 semaines, respectivement. La clairance systémique du lénacavir était de 3,4 L/h d'après l'analyse pharmacocinétique de la population.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du lénacavir après administration orale d'une dose unique est non linéaire et moins proportionnelle à la dose pour des doses allant de 50 à 1800 mg.

La pharmacocinétique du lénacavir après administration par injection sous-cutanée d'une dose unique (309 mg/mL) est proportionnelle à la dose pour des doses allant de 309 à 927 mg.

### Autres populations particulières

#### *Âge, sexe, identité de genre, origine raciale et ethnique, et poids*

L'analyse pharmacocinétique de la population reposant sur des données obtenues lors d'études menées chez des adultes, comprenant un nombre limité de participants âgés (n = 19 ; ≥ 65 à 78 ans), et des adolescents pesant au moins 35 kg n'a identifié aucune différence cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe assigné à la naissance, à l'identité de genre, à l'origine raciale et ethnique ou au poids concernant l'exposition au lénacavir.



### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du lénacapavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude de phase 1 conçue à cet effet menée chez des participants présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Les expositions moyennes au lénacapavir (totale et non liée) étaient de 1,47 à 2,84 fois et de 2,61 à 5,03 fois plus élevées pour l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$ , respectivement chez les participants présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) par rapport aux participants présentant une fonction hépatique normale. Cette augmentation n'a toutefois pas été jugée cliniquement pertinente d'après la réponse en fonction de l'exposition au lénacapavir. La pharmacocinétique du lénacapavir n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du lénacapavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude conçue à cet effet menée chez des participants présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée  $\geq 15$  et  $< 30$  mL/minute). Les expositions au lénacapavir étaient plus élevées (84 % et 162 % pour l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$ , respectivement) chez les participants présentant une insuffisance rénale sévère que chez les participants présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation n'a toutefois pas été jugée cliniquement pertinente. La pharmacocinétique du lénacapavir n'a pas été étudiée chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse (voir rubrique 4.2). Comme la liaison du lénacapavir aux protéines est d'environ 99,8 %, la dialyse ne devrait pas modifier les expositions au lénacapavir.

### *Grossesse*

Aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition au lénacapavir pendant la grossesse et la période postpartum n'a été observée par rapport aux expositions au lénacapavir chez des participantes non enceintes.

### *Allaitement*

Le ratio de la concentration médiane (Q1, Q3) de lénacapavir dans le lait maternel et dans le plasma maternel chez les participantes (n = 102 paires appariées) ayant reçu Yeytuo était de 0,52 (0,38; 0,77). La concentration plasmatique médiane (Q1, Q3) chez les nourrissons (n = 98) était de 1,63 ng/mL (0,87; 2,85), par rapport à la concentration plasmatique médiane (Q1, Q3) des mères appariées (n = 96) de 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Le ratio médian (Q1, Q3) des concentrations plasmatiques de lénacapavir nourrisson/mère (n = 98 paires appariées) pour les nourrissons allaités par des participantes recevant Yeytuo était de 0,02 (0,01; 0,05).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Le lénacapavir n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Le lénacapavir n'était pas cancérogène dans une étude de 6 mois menée chez la souris transgénique rasH2 à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/dose une fois toutes les 13 semaines, ce qui a entraîné des expositions correspondant à environ 88 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la dose recommandée chez l'Homme (DRH).

Dans une étude de cancérogénécité effectuée chez le rat exposé pendant 2 ans, des sarcomes primitifs sous-cutanés induits par le traitement par le lénacapavir ont été observés, associés à une fibrose et une inflammation présentes aux sites d'injection chez les animaux recevant 927 mg/kg/dose toutes les 13 semaines. Onze des 110 animaux ont développé des sarcomes à la dose élevée. Chaque animal avait jusqu'à 16 sites d'injection, ce qui correspond à une incidence de moins de 1 % des sites d'injection totaux pour l'ensemble des animaux à la dose élevée. La détermination des concentrations du médicament au niveau des sites d'injection est difficile, mais de manière systémique, la dose de

927 mg/kg correspond à une exposition 44 fois supérieure à celle obtenue chez l'Homme à la DRH. La dose sans effet indésirable observée (NOAEL) de 309 mg/kg correspond à une exposition 25 fois supérieure à celle obtenue chez l'Homme à la DRH. Les rats ont tendance à développer des sarcomes au site d'injection sous-cutanée, mais une pertinence clinique ne peut être exclue en raison de la longue durée du dépôt du médicament chez l'Homme. Aucune néoplasie n'a été associée à l'exposition systémique au lénacapavir quelle que soit la dose.

Aucun effet toxicologique significatif sur les critères d'évaluation du développement n'a été observé chez la progéniture des rates et lapines traitées par lénacapavir pendant la gestation.

Chez les rats, la fertilité des mâles et des femelles n'a pas été affectée lors d'expositions au lénacapavir allant jusqu'à 9 fois (mâles) et 6 fois (femelles) l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH. Chez les rats et les lapins, le développement embryofœtal n'a pas été affecté par des expositions allant respectivement jusqu'à 20 et 159 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH. Chez les rats, le développement prénatal et postnatal n'a pas été affecté par des expositions allant jusqu'à 6 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Macrogol (E1521)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

D'un point de vue microbiologique, les injections doivent être utilisées immédiatement après que la solution a été aspirée dans les seringues. La stabilité physico-chimique en utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C en dehors de l'emballage.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Yeytuo injection est disponible en deux kits différents.

Le kit d'injection avec aiguilles de transfert contient :

- 2 flacons en verre transparent, chacun contenant 1,5 mL de solution injectable. Les flacons sont fermés avec un bouchon en élastomère de caoutchouc butyle et un opercule en aluminium avec un capuchon amovible ;
- 2 aiguilles de transfert (18 G, 40 mm), 2 seringues jetables et 2 aiguilles de sécurité pour injection sous-cutanée (22 G, 13 mm).

Le kit d'injection avec aiguilles de transfert de sécurité contient :

- 2 flacons en verre transparent, chacun contenant 1,5 mL de solution injectable. Les flacons sont fermés avec un bouchon en élastomère de caoutchouc butyle et un opercule en aluminium avec un capuchon amovible ;
- 2 aiguilles de transfert de sécurité (18 G, 40 mm), 2 seringues jetables et 2 aiguilles de sécurité pour injection sous-cutanée (22 G, 13 mm).

Le kit d'injection avec aiguilles de transfert contient des aiguilles de transfert qui peuvent être fournies avec ou sans dispositif de sécurité. La présence ou absence d'un dispositif de sécurité ne change pas la manière de préparer Yeytuo injection.

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

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

Utiliser des techniques aseptiques. Inspecter visuellement la solution présente dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de décoloration avant l'administration. Yeytuo injection est une solution de couleur jaune à brune. Ne pas utiliser Yeytuo injection si la solution est décolorée ou si elle contient des particules. Une fois la solution aspirée des flacons, les injections sous-cutanées doivent être administrées dès que possible.

Les composants du kit d'injection sont à usage unique. L'aiguille 18 G est uniquement destinée au transfert. Deux injections de 1,5 mL sont requises pour une dose complète.

Les instructions d'utilisation et de manipulation complètes de Yeytuo injection figurent dans la notice (voir Instructions d'utilisation).

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/25/1976/002  
EU/1/25/1976/003

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

Date de première autorisation: 25 août 2025

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

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

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 300 mg comprimés pelliculés

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

Chaque comprimé pelliculé contient du lénacavir sodique correspondant à 300 mg de lénacavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé en forme de capsule, de couleur beige, de dimensions 10 mm x 21 mm, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 62L » sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Yeytuo comprimé, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à risque accru d'acquisition du VIH-1 pesant au moins 35 kg pour :

- les doses de charge orales
  - le relais par voie orale
- (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

Yeytuo doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la prévention de l'infection par le VIH.

Tous les individus doivent effectuer un dépistage du VIH-1 préalablement à l'initiation du lénacavir et à chaque fois que le contexte clinique le justifie (voir rubriques 4.3 et 4.4). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH ne sera disponible qu'après l'initiation du lénacavir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Préalablement à l'initiation de Yeytuo, les professionnels de santé doivent identifier les individus pour lesquels le schéma posologique d'injection requis pour l'initiation et l'entretien tous les 6 mois est adapté, et les individus doivent être informés de l'importance de l'observance aux visites d'administration programmées (voir rubrique 4.4).

### Posologie

Le schéma posologique chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg consiste en un schéma d'initiation obligatoire (injections sous-cutanées et comprimés oraux) (tableau 1) suivi d'une dose d'entretien à renouveler tous les 6 mois (injections sous-cutanées).

### Initiation

Au Jour 1, la dose requise est de 927 mg de lénacapavir administrés par injection sous-cutanée et 600 mg pris par voie orale. Au Jour 2, la dose requise est de 600 mg pris par voie orale.

**Tableau 1 : Schéma posologique de lénacapavir pour l'initiation**

| Moment                                        |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de lénacapavir : initiation <sup>a</sup> |                                                                                                                         |
| Jour 1                                        | 927 mg par injection sous-cutanée (2 injections <sup>b</sup> x 1,5 mL )<br>600 mg par voie orale (2 comprimés x 300 mg) |
| Jour 2                                        | 600 mg par voie orale (2 comprimés x 300 mg )                                                                           |

a Le schéma posologique complet d'initiation, incluant des injections sous-cutanées et des comprimés oraux, est obligatoire ; l'efficacité du lénacapavir n'a été établie que pour ce schéma posologique.

b Deux injections, la seconde étant effectuée au moins à 5 centimètres de la première injection (voir Mode d'administration dans le RCP de Yeytuo solution injectable).

### Dose d'initiation oubliée

Si la dose orale d'initiation (600 mg) du Jour 1 ou du Jour 2 est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Les doses des Jours 1 et 2 ne doivent pas être prises le même jour.

### Retards anticipés pour les injections

Pendant la période d'entretien, s'il est anticipé que l'injection à 6 mois sera administrée avec un retard supérieur à 2 semaines, lénacapavir comprimés peut être utilisé en relais par voie orale de manière temporaire (pendant une durée maximale de 6 mois si nécessaire), jusqu'à la reprise des injections. Le relais par voie orale doit être initié dans un délai de 26 à 28 semaines après la dernière injection. Le schéma posologique est de 300 mg (1 comprimé) à prendre par voie orale tous les 7 jours. Reprendre le schéma d'entretien par injection dans les 7 jours suivant la dernière dose orale.

### Vomissements

Si l'individu vomit dans les 3 heures suivant la prise d'une dose orale de lénacapavir, une autre dose orale doit être prise. Si l'individu vomit plus de 3 heures après la prise d'une dose orale de lénacapavir, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose orale de lénacapavir, et le schéma posologique prévu doit être poursuivi.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les personnes âgées. Les données disponibles concernant l'utilisation du lénacapavir chez les individus âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les individus présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  15 mL/min). Le lénacapavir n'a pas été étudié chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min ou sous thérapie de remplacement rénal) (voir rubrique 5.2), par conséquent, le lénacapavir doit être utilisé avec précaution chez ces individus.

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de lénacapavir n'est nécessaire chez les individus présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). Le lénacapavir n'a pas été étudié chez les individus présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2), par conséquent, le lénacapavir doit être utilisé avec précaution chez ces individus.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lénacapavir chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Lénacapavir comprimés doit être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être mâché ou écrasé, car les effets sur l'absorption du lénacapavir n'ont pas été étudiés. Pour les individus ne pouvant pas avaler le comprimé entier, le comprimé peut être divisé en deux afin de permettre la prise des deux moitiés l'une après l'autre, en veillant à ce que la dose totale soit prise immédiatement.

### **4.3 Contre-indications**

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

Utilisation chez les individus dont le statut sérologique VIH-1 est inconnu (voir rubrique 4.4).

Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1, tels que :

- antimycobactériens : rifampicine
- anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

(voir rubrique 4.5).

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

#### Stratégie de prévention

Yeytuo doit être utilisé pour prévenir l'acquisition du VIH-1 uniquement chez des individus dont la séronégativité au VIH a été confirmée. La séronégativité au VIH-1 doit être établie avant l'initiation du lénacapavir et à chaque fois que le contexte clinique le justifie chez les individus recevant le lénacapavir.

En cas de suspicion d'exposition récente (< 1 mois) au VIH-1 ou en présence de symptômes cliniques suggérant une infection aiguë à VIH-1, la séronégativité au VIH-1 doit être reconfirmée.

Yeytuo doit être utilisé pour prévenir l'acquisition du VIH-1 dans le cadre d'une stratégie visant à réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles (IST). Il convient d'identifier les individus pour lesquels le schéma posologique d'injection requis pour l'initiation et l'entretien tous les 6 mois est adapté. La non-observance du schéma posologique requis pour l'initiation et l'entretien (voir rubrique 4.2) peut entraîner un risque d'acquisition du VIH-1. Il convient d'informer et d'accompagner les individus sur l'observance du schéma d'administration du lénacapavir, le recours à d'autres mesures de prévention des IST, et l'importance du dépistage du VIH-1 et des autres IST.

Les concentrations plasmatiques moyennes de lénacapavir associées à une activité antivirale significative ont été atteintes au Jour 2 du schéma d'initiation requis et se sont maintenues pendant tout l'intervalle posologique de 26 semaines (voir rubrique 5.2). Le délai exact entre l'initiation du lénacapavir pour la PrEP du VIH-1 et l'atteinte d'un niveau de protection maximal contre l'infection par le VIH-1 est inconnu.

#### Risque de résistance

Le lénacapavir peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1). Il existe un risque de développer une résistance au lénacapavir si un individu contracte le VIH-1 avant ou pendant le traitement par Yeytuo, ou après l'arrêt de Yeytuo. Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer la séronégativité au VIH-1 avant chaque injection ultérieure, et à chaque fois que le contexte clinique le justifie. Yeytuo ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 et des mutations sont apparues chez certains individus dont l'infection par le

VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement Yeytuo. Les individus ayant une infection par le VIH-1 confirmée doivent commencer immédiatement un schéma de traitement complet du VIH-1 afin de réduire le risque d'apparition de résistances.

#### Co-administration d'autres médicaments

La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 (à savoir ciblant les 3 voies), n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

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

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

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du lénacapavir

Le lénacapavir est un substrat du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1. Les inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir, ce qui pourrait conduire à une réduction de l'efficacité du lénacapavir. La co-administration du lénacapavir avec des inducteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacapavir. La co-administration du lénacapavir avec des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 administrés conjointement (à savoir, ciblant les 3 voies), sont susceptibles d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir. Cette co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 seuls ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp en association n'entraînent pas d'augmentation significative de l'exposition au lénacapavir.

#### Effet du lénacapavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le lénacapavir est un inhibiteur modéré du CYP3A et un inhibiteur de la P-gp. La prudence est recommandée en cas de co-administration du lénacapavir avec un substrat sensible du CYP3A et/ou de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite. Le lénacapavir n'est pas un inhibiteur cliniquement significatif de la BCRP et n'inhibe pas l'OATP.

Les données cliniques d'interaction médicamenteuse dont le lénacapavir est la victime concernent le lénacapavir par voie orale. Aucune donnée clinique d'interaction médicamenteuse concernant le lénacapavir par voie sous-cutanée n'est disponible.

**Tableau 2 : Interactions entre Yeytuo et d'autres médicaments**

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                         | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                                                                  | Recommandation concernant la co-administration avec le lénacapavir                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Rifampicine <sup>a,b</sup><br>(600 mg une fois par jour)<br>(inducteur puissant du CYP3A et inducteur de la P-gp et de l'UGT) | Lénacapavir :<br>ASC : ↓ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 55 %                                                                                                                                                                    | La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                                             |
| Rifabutine<br>Rifapentine                                                                                                     | Interaction non étudiée.<br><br>La co-administration avec la rifabutine ou la rifapentine est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques du lénacapavir.                                                         | La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).                                                           |
| <b>ANTICONVULSIVANTS</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Carbamazépine<br>Phénytoïne                                                                                                   | Interaction non étudiée.<br><br>La co-administration de la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, ou la phénytoïne avec le lénacapavir est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacapavir. | La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                                             |
| Oxcarbazépine<br>Phénobarbital                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                               | La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).<br><br>D'autres anticonvulsivants doivent être envisagés. |
| <b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                  | Interaction non étudiée.<br><br>La co-administration du millepertuis est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacapavir.                                                                              | La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).                                                             |



| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                                              | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                | Recommandation concernant la co-administration avec le lénacapavir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGENTS ANTIRÉTROVIRAUX</b>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Atazanavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(300 mg/150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de l'UGT1A1 et de la P-gp) | Lénacapavir :<br>ASC : ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                | La co-administration de lénacapavir avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de l'UGT1A1 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Éfavirenz <sup>b,c,d</sup><br>(600 mg une fois par jour) (inducteur modéré du CYP3A et inducteur de la P-gp)                                       | Lénacapavir :<br>ASC : ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                  | La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de la P-gp)                                  | Lénacapavir :<br>ASC : ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                | Aucune adaptation de la posologie de lénacapavir n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Darunavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(800 mg/150 mg une fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A, et inhibiteur et inducteur de la P-gp)   | Lénacapavir :<br>ASC : ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ténofovir alafénamide <sup>c,e</sup><br>(25 mg) (substrat de la P-gp)                                                                              | Ténofovir alafénamide :<br>ASC : ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>Ténofovir <sup>f</sup> :<br>ASC : ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                           | Aucune adaptation de la posologie de ténofovir alafénamide n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>DÉRIVÉS DE L'ERGOT</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dihydroergotamine<br>Ergotamine                                                                                                                    | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.          | La prudence est recommandée lors de la co-administration de la dihydroergotamine ou de l'ergotamine avec le lénacapavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉrase-5 (PDE-5)</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sildénafil<br>Tadalafil<br>Vardénafil                                                                                                              | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la PDE-5 sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir. | Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour l'hypertension artérielle pulmonaire : la co-administration avec le tadalafil n'est pas recommandée.<br><br>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour la dysfonction érectile :<br>Sildénafil : La dose initiale de 25 mg est recommandée.<br>Vardénafil : Pas plus de 5 mg par période de 24 heures.<br>Tadalafil :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Pour une utilisation selon les besoins : pas plus de 10 mg toutes les 72 heures</li> <li>Pour une utilisation une fois par jour : la dose ne doit pas être supérieure à 2,5 mg</li> </ul> |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                                               | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                  | Recommandation concernant la co-administration avec le lénacapavir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CORTICOSTÉROÏDES (systémiques)</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dexaméthasone<br>Hydrocortisone/cortisone                                                                                           | <p>Interaction non étudiée.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du lénacapavir sont susceptibles de diminuer lors de la co-administration avec la dexaméthasone systémique.</p> | <p>La co-administration du lénacapavir avec des corticostéroïdes dont les expositions sont significativement augmentées par les inhibiteurs du CYP3A est susceptible d'augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Instaurer à la dose initiale la plus faible, puis adapter la dose avec précaution tout en surveillant la sécurité.</p> <p>La prudence est recommandée lors de la co-administration de la dexaméthasone systémique avec le lénacapavir, particulièrement dans le cadre d'une utilisation à long terme. D'autres corticostéroïdes doivent être envisagés.</p> |
| <b>INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Lovastatine<br>Simvastatine                                                                                                         | <p>Interaction non étudiée.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.</p>                                                                                                                                                     | Instaurer la lovastatine et la simvastatine à la dose initiale la plus faible, puis adapter la dose avec précaution tout en surveillant la sécurité (p. ex. la myopathie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Atorvastatine                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Aucune adaptation de la dose d'atorvastatine n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Pitavastatine <sup>c,e</sup> (dose unique de 2 mg ; administration simultanée ou 3 jours après le lénacapavir) (substrat de l'OATP) | <p>Pitavastatine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C<sub>max</sub> : ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                              | Aucune adaptation de la dose de pitavastatine et de rosuvastatine n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rosuvastatine <sup>c,e</sup> (dose unique de 5 mg) (substrat de la BCRP et de l'OATP)                                               | <p>Rosuvastatine :</p> <p>ASC : ↑ 31 %</p> <p>C<sub>max</sub> : ↑ 57 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ANTIARYTHMIQUES</b>                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Digoxine                                                                                                                            | <p>Interaction non étudiée.</p> <p>La concentration plasmatique de digoxine est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.</p>                                                                                                                                                                 | La prudence et la surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine sont recommandées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                              | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                                 | Recommandation concernant la co-administration avec le lénacapavir                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Midazolam <sup>c,e</sup> (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; administration simultanée) (substrat du CYP3A)      | Midazolam :<br>ASC : ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hydroxymidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC : ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                              | La prudence est recommandée lors de la co-administration du midazolam ou du triazolam avec le lénacapavir.                                                                                                                                                                                        |
| Midazolam <sup>c,e</sup> (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; 1 jour après le lénacapavir) (substrat du CYP3A)    | Midazolam :<br>ASC : ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hydroxymidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC : ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Triazolam                                                                                                          | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique de triazolam est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ANTICOAGULANTS</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Anticoagulants oraux directs (AOD)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Édoxaban                                        | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique d'AOD est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.                             | En raison du potentiel risque de saignement, l'adaptation de la posologie d'AOD peut être requise. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de l'AOD pour plus d'informations sur l'utilisation en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A et/ou des inhibiteurs de la P-gp. |
| <b>ANTIFONGIQUES</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Voriconazole <sup>a,b,h</sup> (400 mg deux fois par jour/200 mg deux fois par jour) (inhibiteur puissant du CYP3A) | Lénacapavir :<br>ASC : ↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                        | Aucune adaptation de la posologie de lénacapavir n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Itraconazole<br>Kétoconazole                                                                                       | Interaction non étudiée.<br><br>La concentration plasmatique du lénacapavir est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec l'itraconazole ou le kétoconazole. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H2</b>                                                                              |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Famotidine <sup>a,b</sup> (40 mg une fois par jour, 2 heures avant le lénacapavir)                                 | Famotidine :<br>ASC : ↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                         | Aucune adaptation de la posologie de famotidine n'est requise.                                                                                                                                                                                                                                    |

| Médicament par classes thérapeutiques                                                                               | Effets sur la concentration.<br>Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub>                                                                            | Recommandation concernant la co-administration avec le lénacapavir                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CONTRACEPTIFS ORAUX OU D'ACTION PROLONGÉE</b>                                                                    |                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Contraceptifs d'action prolongée :<br>Acétate de médroxyprogestérone<br>Étonogestrel<br>Énanthate de noréthistérone | Les données observées n'ont révélé aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition aux contraceptifs d'action prolongée.                                    | Aucune adaptation de la dose des contraceptifs oraux ou d'action prolongée n'est nécessaire. |
| Contraceptifs oraux :<br>Éthinylestradiol<br>Progestatifs                                                           | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir. |                                                                                              |
| <b>HORMONES D’AFFIRMATION DU GENRE (féminisantes ou masculinisantes)</b>                                            |                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Estradiol<br>Testostérone                                                                                           | Les données observées n'ont révélé aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'estradiol et la testostérone.                                        | Aucune adaptation de la posologie de ces hormones d'affirmation du genre n'est requise.      |
| Anti-androgènes<br>Progestatif                                                                                      | Interaction non étudiée.<br><br>Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.      |                                                                                              |

- a À jeun.
- b Cette étude a été menée avec une dose unique de 300 mg de lénacapavir administrée par voie orale.
- c Non à jeun.
- d Ces médicaments antirétroviraux sont des sondes pour les enzymes/transporteurs référencés et ne doivent pas être co-administrés avec le lénacapavir pour la PrEP.
- e Cette étude a été menée avec une dose unique de 600 mg de lénacapavir après une dose de charge de 600 mg deux fois par jour pendant 2 jours, les doses uniques de 600 mg de lénacapavir ont été administrées par voie orale avec chaque médicament co-administré.
- f Le ténofovir alafénamide est transformé en ténofovir *in vivo*.
- g Principal métabolite actif du midazolam.
- h Cette étude a été menée avec une dose de charge de 400 mg de voriconazole deux fois par jour pendant un jour, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Individus en âge de procréer

Si un individu envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à l'initiation ou la poursuite de Yeytuo au cours de la grossesse doivent être discutés.

### Grossesse

Il existe des données limitées (130 issues de grossesse) sur l'utilisation du lénacapavir chez la femme enceinte. Les taux d'issues défavorables de grossesse chez des individus ayant reçu Yeytuo étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en termes de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Yeytuo peut être envisagé pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

## Allaitement

Le lénacavir est présent dans le lait maternel. De faibles taux de lénacavir ont été détectés chez des nourrissons allaités par des individus ayant débuté leur grossesse au cours du traitement par Yeytuo (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du lénacavir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Yeytuo peut être envisagé au cours de l'allaitement si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

## Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du lénacavir sur la fertilité humaine masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets du lénacavir sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Yeytuo ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Aucun effet indésirable du lénacavir pris par voie orale n'a été identifié chez les adultes ou les adolescents dans PURPOSE 1 et PURPOSE 2.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, l'individu devra être surveillé afin de détecter les signes ou les symptômes d'effets indésirables. Le traitement du surdosage de lénacavir repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique de l'individu. Comme le lénacavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'il soit significativement éliminé par la dialyse.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, autres antiviraux, code ATC : J05AX31

## Mécanisme d'action

Le lénacavir est un inhibiteur sélectif de la fonction de la capsid du VIH-1 qui agit à plusieurs étapes en se liant directement sur l'interface entre les sous-unités de la protéine de capsid (CA). Le lénacavir inhibe la réplication du VIH-1 en interférant avec plusieurs étapes essentielles du cycle viral, y compris l'intégration nucléaire de l'ADN proviral du VIH-1 médiée par la capsid (en bloquant la liaison des protéines d'import nucléaire à la capsid), l'assemblage et la libération du virus (en interférant avec le fonctionnement Gag/Gag-Pol, ce qui réduit la synthèse des sous-unités de la

CA) et la formation du noyau de la capsid (en perturbant le taux d'association des sous-unités de la capsid, ce qui conduit à des capsides mal formées).

#### Activité antivirale et sélectivité *in vitro*

L'activité antivirale du lénacavir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des PBMCs, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE<sub>50</sub> et de l'indice de sélectivité (CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>) étaient comprises entre 30 et 190 pM et entre 140 000 et > 1 670 000, respectivement, pour le virus VIH-1 de type sauvage. La CE<sub>95</sub> du lénacavir ajustée sur les protéines était de 4 nM (3,87 ng par mL) dans la lignée cellulaire MT-4 pour le virus du VIH-1 de type sauvage.

Le lénacavir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes (M, N, O) du VIH-1, y compris les sous-types A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Le lénacavir était de 15 à 25 fois moins actif contre les isolats du VIH-2 que contre ceux du VIH-1.

#### Résistance

##### *En culture cellulaire*

Des variants du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au lénacavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les mutations de résistance au lénacavir identifiées sous pression de sélection *in vitro* sont au nombre de 7 dans la CA : L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S et T107N seules ou en association. Comparativement à la souche sauvage du virus, la sensibilité phénotypique au lénacavir a été réduite de 4 à > 3 226 fois.

##### *Dans les essais cliniques*

Il y a eu 2 cas d'infections incidentes (infections survenues après l'initiation du lénacavir pour la PrEP du VIH-1) chez les participants du groupe Nom commercial de l'essai PURPOSE 1. Les deux infections sont survenues après l'analyse principale. Le génotypage du virus chez le premier participant n'a révélé aucune substitution au niveau de la capsid associée à une résistance au lénacavir. Le deuxième participant avait une charge virale trop faible pour permettre un génotypage.

Il y a eu 3 nouvelles infections chez les participants du groupe lénacavir dans l'essai PURPOSE 2. L'une des infections est survenue après l'analyse principale. Des substitutions associées à une résistance au lénacavir ont été détectées dans les virus des 3 participants : 2 avec N74D et 1 avec Q67H/K70R.

##### *Résistance croisée*

L'activité antivirale *in vitro* du lénacavir a été déterminée sur un large spectre de mutants du VIH-1 obtenus par mutagenèse dirigée et d'isolats du VIH-1 issus de patients présentant une résistance aux 4 principales classes d'agents antirétroviraux (INTI, INNTI, INI et IP ; n = 58), ainsi que sur des virus résistants aux inhibiteurs de la maturation (n = 32) et des virus résistants à la classe des inhibiteurs d'entrée (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc et enfuvirtide ; n = 42). Ces données indiquent que le lénacavir est resté totalement actif contre tous les variants testés, démontrant ainsi l'absence d'un profil de résistance croisée. En outre, l'activité antivirale du lénacavir contre les isolats de patients n'était pas affectée par la présence de polymorphismes naturels de Gag.

#### Effets sur l'électrocardiogramme

Dans une étude parallèle approfondie du QT/QTc, le lénacavir n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTcF. À des expositions supratherapeutiques au lénacavir (16 fois plus élevées que l'exposition thérapeutique au lénacavir), l'augmentation moyenne attendue (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF était de 2,6 (4,8) ms, et il n'y avait aucune association (p = 0,36) entre les concentrations plasmatiques observées de lénacavir et la variation du QTcF.

### Données cliniques

L'efficacité et la sécurité du lénacavir pour la prévention de l'acquisition du VIH-1 ont été évaluées dans deux essais internationaux, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre comparateur actif (PURPOSE 1 et PURPOSE 2).

#### *PURPOSE 1*

Cette étude a été menée chez des femmes cisgenres sexuellement actives. Les participantes étaient randomisées pour recevoir le lénacavir selon le schéma posologique recommandé (voir le tableau 1, rubrique 4.2 du RCP de Yeytuo solution injectable ; n = 2 134), l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide (FTC/TAF) une fois par jour (n = 2 136), ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) une fois par jour (n = 1 068) selon un ratio de 2:2:1.

L'âge médian des participantes était de 21 ans (intervalle : 16-26) et 99,9 % étaient noires. Les caractéristiques à l'inclusion chez les participantes randomisées étaient similaires à celles de la population de sélection.

L'efficacité du lénacavir a été établie en comparant l'incidence du VIH-1 dans le groupe lénacavir à celle du VIH-1 dans le groupe FTC/TDF. Aucun participant du groupe lénacavir (0 %) n'a présenté de nouvelle infection à VIH-1, contre 16 (1,5 %) participants dans le groupe FTC/TDF. Le lénacavir a établi sa supériorité avec une réduction de 100 % du risque d'acquisition du VIH-1 par rapport au FTC/TDF (tableau 3).

**Tableau 3 : Résultats globaux pour les infections à VIH-1 dans PURPOSE 1**

|                                                                                | <b>Lénacavir<br/>n = 2 134</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 068</b> | <b>Rapport des taux<br/>(IC à 95 %)</b>                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes-années</b>                                                        | 1 939                          | 949                          | -                                                           |
| <b>Infections à VIH-1<br/>(taux d'incidence pour<br/>100 personnes-années)</b> | 0<br>(0,00)                    | 16<br>(1,69)                 | Lénacavir / FTC/TDF :<br>0,000 (0,000; 0,101)<br>p < 0,0001 |

IC = intervalle de confiance

#### *PURPOSE 2*

Cette étude a été menée chez des hommes cisgenres, des femmes transgenres, des hommes transgenres et des individus non-binaires sexuellement actifs. Les participants étaient randomisés pour recevoir le lénacavir selon le schéma posologique recommandé (voir le tableau 1, rubrique 4.2 du RCP de Yeytuo solution injectable ; n = 2 179) ou l'association FTC/TDF une fois par jour (n = 1 086) selon un ratio de 2:1.

L'âge médian des participants était de 29 ans (intervalle : 17-74) ; 33 % étaient caucasiens ; 27 % étaient noirs ; 13 % étaient asiatiques ; 63 % étaient hispaniques/latino-américains ; 22 % s'identifiaient à la diversité de genre (femmes transgenres, hommes transgenres et personnes non-binaires) ; et 1 % avaient plus de 65 ans. Les caractéristiques à l'inclusion chez les participants randomisés étaient similaires à celles de la population de sélection.

L'efficacité du lénacavir a été établie en comparant l'incidence du VIH-1 dans le groupe lénacavir à celle du VIH-1 dans le groupe FTC/TDF. De nouvelles infections à VIH-1 ont été observées chez 2 (0,1 %) participants du groupe lénacavir, contre 9 (0,8 %) participants du groupe FTC/TDF. Le lénacavir a établi sa supériorité avec une réduction de 89 % par rapport au FTC/TDF (tableau 4). Les infections à VIH-1 des deux participants recevant le lénacavir ont été diagnostiquées en utilisant des tests sérologiques standards du VIH.

**Tableau 4 : Résultats globaux pour les infections à VIH-1 dans PURPOSE 2**

|                                                                                | <b>Lénacavir<br/>n = 2 179</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1086</b> | <b>Rapport des taux<br/>(IC à 95 %)</b>                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes-années</b>                                                        | 1938                           | 967                         | -                                                            |
| <b>Infections à VIH-1<br/>(taux d'incidence pour<br/>100 personnes-années)</b> | 2<br>(0,1)                     | 9<br>(0,93)                 | Lénacavir / FTC/TDF :<br>0,111 (0,024; 0,513)<br>p = 0,00245 |

IC = intervalle de confiance

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lénacavir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de la prévention de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

#### *Administration sous-cutanée*

La biodisponibilité absolue du lénacavir après administration sous-cutanée était de 91 % sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population. Le lénacavir administré par voie sous-cutanée forme un dépôt de médicament au niveau du site d'administration qui libère lentement le lénacavir, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 84 jours après l'administration.

#### *Administration orale*

Le lénacavir est absorbé après administration orale avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 4 heures après l'administration du lénacavir. La biodisponibilité absolue à la suite de l'administration orale du lénacavir est faible sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population (de 4 à 7 % environ). Le lénacavir est un substrat de la P-gp.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration du lénacavir avec un repas à faible teneur en graisses (~400 kcal, 25 % de lipides) ou un repas riche en graisses (~1 000 kcal, 50 % de lipides) a entraîné des valeurs comparables de l'ASC, de la  $C_{max}$  et du  $T_{max}$ . Le lénacavir oral peut être administré indépendamment des repas.

#### *Paramètres pharmacocinétiques*

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques de la population pour le lénacavir après administration orale et sous-cutanée chez des participants adultes et adolescents (pesant au moins 35 kg) sont fournies dans le tableau 5. Des expositions similaires sont obtenues lorsque le lénacavir est administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen ou dans la cuisse.



**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques du lénacavir après administration orale et sous-cutanée à des participants adultes et adolescents recevant Yeytuo**

| Paramètre<br>Moyenne<br>(%CV) <sup>a, b</sup> | Jour 1 jusqu'à la fin de la Semaine 26 | État d'équilibre |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| ASC <sub>tau</sub><br>(h•ng/mL)               | 188 112 (41,0)                         | 257332 (38,7)    |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)                   | 73,8 (55,6)                            | 82,5 (48,4)      |
| C <sub>rés</sub><br>(ng/mL)                   | 27,0 (58,3)                            | 37,0 (60,7)      |

CV = Coefficient de variation

a Expositions simulées d'après l'analyse PK de la population.

b Les concentrations plasmatiques moyennes de lénacavir ont atteint le quotient inhibiteur 4 (QI4 ; 4 fois supérieures à la concentration efficace à 95 % ajustée sur les protéines *in vitro*) associé à une activité antivirale significative au Jour 2 du schéma d'initiation requis et sont restées supérieures au QI4 pendant tout l'intervalle posologique de 26 semaines.

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du lénacavir était de 1 657 litres d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. Le lénacavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,8 %).

### Biotransformation

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lénacavir radiomarké chez des individus sains, 76 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces et < 1 % dans les urines. La forme inchangée du lénacavir était la fraction prédominante dans le plasma (69 %) et les fèces (33 %). Le métabolisme a joué un rôle moindre dans l'élimination du lénacavir. Le lénacavir a été métabolisé par oxydation, N-Désalkylation, hydrogénation, hydrolyse d'amide, glucuronidation, conjugaison avec un hexose, conjugaison avec un pentose et conjugaison avec le glutathion ; principalement via le CYP3A et l'UGT1A1. Aucun métabolite circulant unique ne représente > 10 % de l'exposition liée au médicament dans le plasma.

### Élimination

La demi-vie médiane après administration orale et sous-cutanée était de 10 à 12 jours, et de 8 à 12 semaines, respectivement. La clairance systémique du lénacavir était de 3,4 L/h d'après l'analyse pharmacocinétique de la population.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du lénacavir après administration orale d'une dose unique est non linéaire et moins proportionnelle à la dose pour des doses allant de 50 à 1 800 mg.

La pharmacocinétique du lénacavir après administration par injection sous-cutanée d'une dose unique (309 mg/mL) est proportionnelle à la dose pour des doses allant de 309 à 927 mg.

### Autres populations particulières

#### *Âge, sexe, identité de genre, origine raciale et ethnique, et poids*

L'analyse pharmacocinétique de la population reposant sur des données obtenues lors d'études menées chez des adultes, comprenant un nombre limité de participants âgés (n = 19 ; ≥ 65 à 78 ans), et des adolescents pesant au moins 35 kg n'a identifié aucune différence cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe assigné à la naissance, à l'identité de genre, à l'origine raciale et ethnique ou au poids concernant l'exposition au lénacavir.

### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du lénacapavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude de phase 1 conçue à cet effet et menée chez des participants présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Les expositions moyennes au lénacapavir (totale et non liée) étaient de 1,47 à 2,84 fois et de 2,61 à 5,03 fois plus élevées pour l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub>, respectivement chez les participants présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) par rapport aux participants présentant une fonction hépatique normale. Cette augmentation n'a toutefois pas été jugée cliniquement pertinente d'après la réponse en fonction de l'exposition au lénacapavir. La pharmacocinétique du lénacapavir n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du lénacapavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude conçue à cet effet et menée chez des participants présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée  $\geq 15$  et  $< 30$  mL/minute). Les expositions au lénacapavir étaient plus élevées (84 % et 162 % pour l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub>, respectivement) chez les participants présentant une insuffisance rénale sévère que chez les participants présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation n'a toutefois pas été jugée cliniquement pertinente. La pharmacocinétique du lénacapavir n'a pas été étudiée chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse (voir rubrique 4.2). Comme la liaison du lénacapavir aux protéines est d'environ 99,8 %, la dialyse ne devrait pas altérer les expositions au lénacapavir.

### *Grossesse*

Aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition au lénacapavir pendant la grossesse et la période postpartum n'a été observée par rapport aux expositions au lénacapavir chez des participantes non enceintes.

### *Allaitement*

Le ratio de la concentration médiane (Q1, Q3) de lénacapavir dans le lait maternel et dans le plasma maternel chez les participantes (n = 102 paires appariées) ayant reçu Yeytuo était de 0,52 (0,38; 0,77). La concentration plasmatique médiane (Q1, Q3) chez les nourrissons (n = 98) était de 1,63 ng/mL (0,87; 2,85), par rapport à la concentration plasmatique médiane (Q1, Q3) des mères appariées (n = 96) de 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Le ratio médian (Q1, Q3) des concentrations plasmatiques de lénacapavir nourrisson/mère (n = 98 paires appariées) pour les nourrissons allaités par des participantes recevant Yeytuo était de 0,02 (0,01; 0,05).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Le lénacapavir n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Le lénacapavir n'était pas cancérogène dans une étude de 6 mois menée chez la souris transgénique rasH2 à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/dose une fois toutes les 13 semaines, ce qui a entraîné des expositions correspondant à environ 88 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la dose recommandée chez l'Homme (DRH).

Dans une étude de cancérogénèse effectuée chez le rat exposé pendant 2 ans, des sarcomes primitifs sous-cutanés induits par le traitement par le lénacapavir ont été observés, associés à une fibrose et une inflammation présentes aux sites d'injection chez les animaux recevant 927 mg/kg/dose toutes les 13 semaines. Onze des 110 animaux ont développé des sarcomes à la dose élevée. Chaque animal avait jusqu'à 16 sites d'injection, ce qui correspond à une incidence de moins de 1 % des sites d'injection totaux pour l'ensemble des animaux à la dose élevée. La détermination des concentrations

du médicament au niveau des sites d'injection est difficile, mais de manière systémique, la dose de 927 mg/kg correspond à une exposition 44 fois supérieure à celle obtenue chez l'Homme à la DRH. La dose sans effet indésirable observée (NOAEL) de 309 mg/kg correspond à une exposition 25 fois supérieure à celle obtenue chez l'Homme à la DRH. Les rats ont tendance à développer des sarcomes au site d'injection sous-cutanée, mais une pertinence clinique ne peut être exclue en raison de la longue durée du dépôt du médicament chez l'Homme. Aucune néoplasie n'a été associée à l'exposition systémique au lénacapavir quelle que soit la dose.

Aucun effet toxicologique significatif sur les critères d'évaluation du développement n'a été observé chez la progéniture des rates et lapines traitées par lénacapavir pendant la gestation.

Chez les rats, la fertilité des mâles et des femelles n'a pas été affectée lors d'expositions au lénacapavir allant jusqu'à 9 fois (mâles) et 6 fois (femelles) l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH. Chez les rats et les lapins, le développement embryofœtal n'a pas été affecté par des expositions allant respectivement jusqu'à 20 et 159 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH. Chez les rats, le développement prénatal et postnatal n'a pas été affecté par des expositions allant jusqu'à 6 fois l'exposition obtenue chez l'Homme à la DRH.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Mannitol (E421)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Copolovidone  
Stéarate de magnésium (E572)  
Poloxamère

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

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

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

Yeytuo comprimés est conditionné en flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) blanc contenant de la ouate de polyester et un déshydratant de gel de silice. Chaque flacon est muni d’un bouchon à vis en polypropylène blanc, à filetage continu, avec sécurité enfant et d’un opercule scellé par induction, doublé d’aluminium. Présentation de 4 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d’élimination**

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/25/1976/001

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

Date de première autorisation: 25 août 2025

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

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

## **ANNEXE II**

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

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

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

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

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

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE (SOLUTION INJECTABLE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 464 mg solution injectable  
lénacapavir

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

Chaque flacon à dose unique contient du lénacapavir sodique correspondant à 463,5 mg de lénacapavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Il contient également du macrogol (E1521) et de l'eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU****Solution injectable**

2 flacons à dose unique  
2 aiguilles de transfert  
2 seringues  
2 aiguilles pour injection

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée

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

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

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

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/25/1976/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D’UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée.

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**ÉTIQUETTE DU FLACON (SOLUTION INJECTABLE)**

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

Yeytuo 464 mg solution injectable  
lénacapavir  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

1,5 mL

**6. AUTRE**

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

**CARTE D'INSTRUCTIONS D'UTILISATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (SOLUTION INJECTABLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 464 mg solution injectable  
lénacapavir

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

463,5 mg/1,5 mL

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pour les professionnels de santé uniquement  
**INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**FLACON x2**



**SERINGUE x2**



**AIGUILLE DE TRANSFERT de calibre 18 G 40 mm x2**



**AIGUILLE POUR INJECTION de calibre 22 G 13 mm x2**



**REMARQUE :** tous les composants sont à usage unique

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

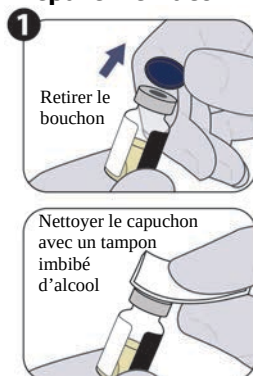
**ATTENTION !**

- **DEUX injections de 1,5 mL** sont requises pour une dose complète
- L'aiguille 18 G est **uniquement destinée au transfert**

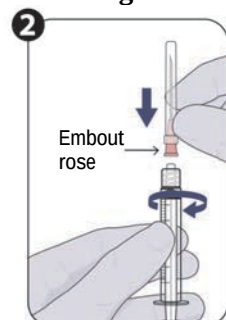
**Vérifier que :**

- Les flacons et les seringues préparées contiennent une **solution jaune à brune sans particules**
- Le contenu **n'est pas endommagé**
- Le produit **n'est pas périmé**

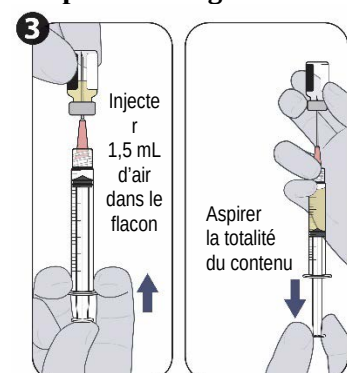
## Préparer le flacon



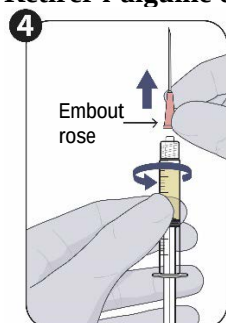
## Fixer l'aiguille de transfert de calibre 18 G sur la seringue



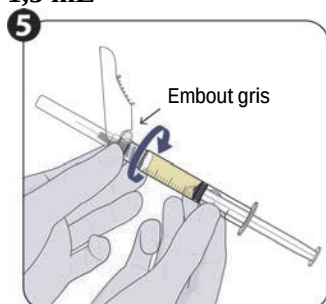
## Remplir la seringue



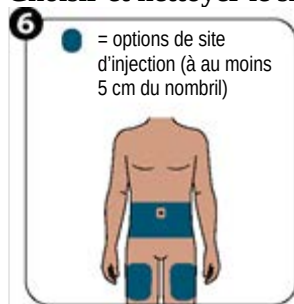
## Retirer l'aiguille de transfert de calibre 18 G de la seringue



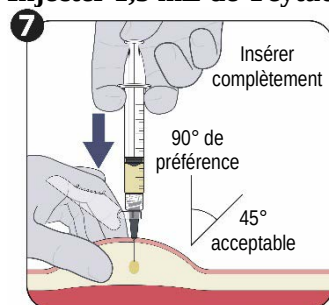
**Fixer l'aiguille d'injection de calibre 22 G à la seringue, éliminer les bulles d'air et ajuster à 1,5 mL**



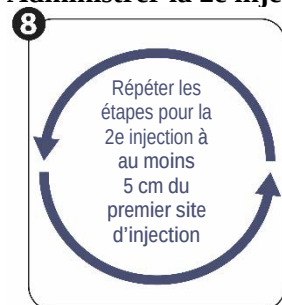
**Choisir et nettoyer le site d'injection**



**Injecter 1,5 mL de Yeytuo par voie sous-cutanée**



**Administer la 2e injection**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE (COMPRIMÉ PELLICULÉ)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 300 mg comprimés pelliculés  
**lénacavir**

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

Chaque comprimé pelliculé contient du lénacavir sodique correspondant à 300 mg de lénacavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

4 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/25/1976/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yeytuo [Boîte uniquement]

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

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus [Boîte uniquement]

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

PC  
SN  
NN  
[Boîte uniquement]



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE (SOLUTION INJECTABLE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 464 mg solution injectable  
lénacapavir

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

Chaque flacon à dose unique contient du lénacapavir sodique correspondant à 463,5 mg de lénacapavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Il contient également du macrogol (E1521) et de l'eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU****Solution injectable**

2 flacons à dose unique  
2 aiguilles de transfert  
2 seringues  
2 aiguilles pour injection

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée

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

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

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

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/25/1976/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D’UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée.

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**CARTE D'INSTRUCTIONS D'UTILISATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (SOLUTION INJECTABLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yeytuo 464 mg solution injectable  
lénacapavir

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

463,5 mg/1,5 mL

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pour les professionnels de santé uniquement  
**INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**FLACON x2**



**SERINGUE x2**



**AIGUILLE DE TRANSFERT de calibre 18 G 40 mm x2**



**AIGUILLE POUR INJECTION de calibre 22 G 13 mm x2**



**REMARQUE :** tous les composants sont à usage unique

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

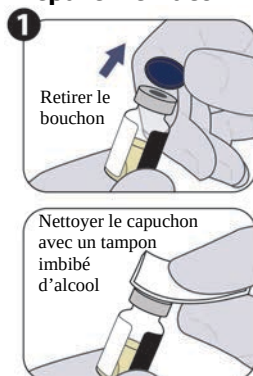
**ATTENTION !**

- **DEUX injections sous-cutanées de 1,5 mL** sont requises pour une dose complète
- L'aiguille 18 G est **uniquement destinée au transfert**

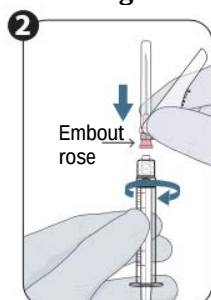
**Vérifier que :**

- Les flacons et les seringues préparées contiennent une **solution jaune à brune sans particules**
- Le contenu **n'est pas endommagé**
- Le produit **n'est pas périmé**

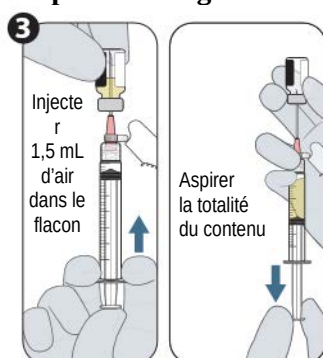
## Préparer le flacon



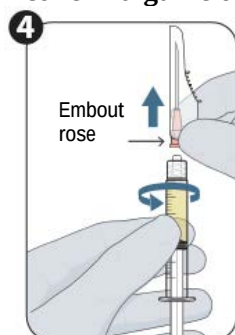
## Fixer l'aiguille de transfert de calibre 18 G sur la seringue



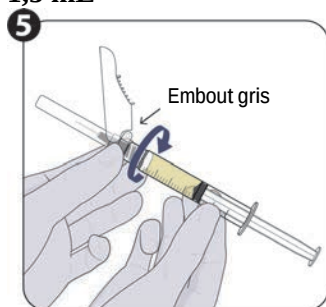
## Remplir la seringue



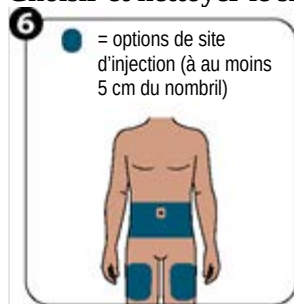
## Retirer l'aiguille de transfert de calibre 18 G de la seringue



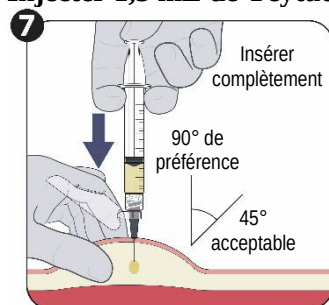
**Fixer l'aiguille d'injection de calibre 22 G à la seringue, éliminer les bulles d'air et ajuster à 1,5 mL**



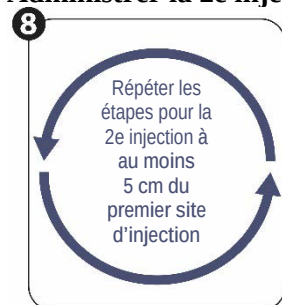
**Choisir et nettoyer le site d'injection**



**Injecter 1,5 mL de Yeytuo par voie sous-cutanée**



**Administer la 2e injection**



## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Yeytuo 464 mg solution injectable lénacapavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

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

#### **Que contient cette notice :**

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

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

Yeytuo contient la substance active lénacapavir. Il s'agit d'un médicament antirétroviral d'action prolongée qui est un inhibiteur de la capsidase. Le lénacapavir, la substance active de Yeytuo, se lie aux protéines présentes sur la surface externe du virus du VIH-1 et réduit ainsi la capacité de ce dernier à se multiplier et à se propager.

Yeytuo est utilisé pour aider à **prévenir l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents** pesant au moins 35 kg à risque accru d'acquisition du VIH-1. Il s'agit d'une *prophylaxie pré-exposition (PrEP)*. Ce médicament doit être associé à des pratiques sexuelles à moindre risque.

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

##### **Vous ne devez pas recevoir Yeytuo**

- Si vous êtes **allergique** au lénacapavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous **ne savez pas si vous êtes séropositif(ve) au VIH. Vous devez vous faire dépister** pour vous assurer que vous êtes séronégatif(ve) au VIH avant de débiter le traitement par Yeytuo. Yeytuo permet seulement de prévenir l'infection à VIH avant que vous ne soyez infecté(e).
- Si vous prenez l'un de ces médicaments :
  - **rifampicine**, utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose ;
  - **carbamazépine, phénytoïne**, utilisées pour prévenir les convulsions ;
  - **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété.

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **vous ne devez pas recevoir Yeytuo et prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Avertissements et précautions**

- **Le fait de prendre seulement Yeytuo ne vous empêchera peut-être pas de contracter le VIH. D'autres mesures doivent être prises pour aider à prévenir la contamination par le VIH au cours du traitement par Yeytuo.**
  - Adoptez des pratiques sexuelles à moindre risque. Utilisez des préservatifs afin de réduire tout contact avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
  - Ne partagez pas et ne réutilisez pas de seringues ou tout autre matériel d'injection de drogues.
  - Faites-vous dépister pour d'autres infections sexuellement transmissibles, telles que la syphilis et la gonorrhée. Ces infections peuvent en effet faciliter l'infection par le VIH.
- **Faites un dépistage du VIH** lorsque votre médecin ou votre infirmier/ère vous le demande. Vous devez effectuer des dépistages avant l'initiation du traitement par Yeytuo et avant chaque injection pour vous assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) au cours du traitement par ce médicament.
- **Venez à tous les rendez-vous planifiés** pour recevoir vos injections de Yeytuo au moment prévu. Parlez à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous envisagez d'arrêter les injections, car cela pourrait augmenter votre risque d'infection par le VIH. Si vous arrêtez de recevoir ou oubliez vos injections programmées de Yeytuo, vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments ou précautions afin de réduire votre risque d'être infecté(e) par le VIH et de développer éventuellement une résistance virale.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous pensez avoir été infecté(e) par le VIH. Il/Elle voudra peut-être effectuer d'autres tests pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) au VIH.
- Si vous développez une maladie grippale, il se peut que vous ayez été récemment infecté(e) par le VIH. Les symptômes suivants peuvent être des signes d'infection par le VIH :
  - Fatigue
  - fièvre
  - douleurs articulaires ou musculaires
  - vomissements ou diarrhée
  - rash
  - sueurs nocturnes
  - augmentation du volume des ganglions lymphatiques dans le cou ou dans l'aîne

→ **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère de toute maladie grippale** survenant soit dans le mois précédant l'initiation du traitement par Yeytuo, soit à tout moment pendant le traitement par Yeytuo.

Parlez avec votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez d'autres questions sur la prévention de l'infection à VIH.

- **Yeytuo est un médicament à action prolongée**  
Si vous arrêtez les injections de Yeytuo, le lénacapavir (la substance active de Yeytuo) est susceptible de rester dans votre organisme jusqu'à un an ou plus après votre dernière injection, mais la quantité présente dans votre organisme sera peut-être trop faible pour vous protéger d'une infection à VIH.
- **Réactions où Yeytuo est injecté**



→ Une tuméfaction ou boursoufflure ferme peut se former au site d'injection. Dans certains cas, ces tuméfactions perdurent plus d'un an et, dans d'autres cas, il arrive aussi qu'elles ne partent pas. Si l'une d'elles n'a pas disparu au moment de l'injection suivante, parlez-en à votre médecin. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*.

## Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des personnes pesant moins de 35 kg, car il n'a pas été étudié chez ces individus.

## Autres médicaments et Yeytuo

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Yeytuo est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Cela peut empêcher Yeytuo ou d'autres médicaments d'avoir les effets attendus, voire aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, il se peut que votre médecin ou votre infirmier/ère ait besoin d'adapter la dose ou de pratiquer des examens sanguins.

### Médicaments qui ne doivent jamais être pris avec Yeytuo :

- **rifampicine**, utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose ;
- **carbamazépine, phénytoïne**, utilisées pour prévenir les convulsions ;
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété

→ Si vous prenez l'un de ces médicaments, **n'utilisez pas Yeytuo injection et parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### Informez votre médecin ou votre infirmier/ère, en particulier si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose, contenant :
  - rifabutine ou rifapentine
- des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions, contenant :
  - oxcarbazépine ou phénobarbital
- des médicaments utilisés pour traiter la migraine, contenant :
  - dihydroergotamine ou ergotamine
- des médicaments utilisés pour traiter l'impuissance et l'hypertension pulmonaire, contenant :
  - sildénafil ou tadalafil
- des médicaments utilisés pour traiter l'impuissance, contenant :
  - vardénafil
- des corticostéroïdes (également appelés « stéroïdes ») pris par voie orale ou administrés par injection utilisés pour traiter les allergies, les maladies entériques inflammatoires et autres maladies impliquant une inflammation de votre corps, contenant :
  - dexaméthasone ou hydrocortisone/cortisone
- des médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol, contenant :
  - lovastatine ou simvastatine
- des antiarythmiques utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, contenant :
  - digoxine
- des médicaments utilisés pour vous aider à dormir, contenant :
  - midazolam ou triazolam.
- des anticoagulants utilisés pour prévenir et traiter les caillots sanguins, contenant :
  - rivaroxaban, dabigatran ou édoxaban

→ **Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un de ces médicaments** ou si vous commencez à prendre l'un de ces médicaments pendant le traitement par Yeytuo.  
N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin ou votre infirmier/ère.

**Yeytuo est un médicament à action prolongée.** Si, après avoir parlé avec votre médecin ou votre infirmier/ère, vous décidez d'arrêter votre traitement par ce médicament, vous devez savoir que de faibles quantités de lénacapavir peuvent rester dans votre corps pendant plusieurs mois après la dernière injection. Certains autres médicaments peuvent être affectés par les faibles quantités de lénacapavir dans votre corps si vous les prenez dans les 9 mois après votre dernière injection de Yeytuo. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin ou votre infirmier/ère si vous pouvez prendre ces médicaments en toute sécurité après avoir arrêté le traitement par Yeytuo.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible.

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

Yeytuo ne devrait avoir aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Yeytuo contient du sodium**

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

## **3. Comment Yeytuo est-il administré**

**Vous devez avoir un test de dépistage négatif pour le VIH** avant de débiter le traitement par Yeytuo et avant chaque injection.

Vous prendrez des comprimés par voie orale et votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera des injections sous la peau (sous-cutanées) pour débiter le traitement par Yeytuo. Par la suite, vous recevrez des injections tous les 6 mois.

#### **Jour 1 :**

- **Deux comprimés** pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- **Deux injections** administrées par votre médecin ou votre infirmier/ère. Les deux injections seront administrées au même moment, à au moins 5 centimètres de distance l'une de l'autre, et pourront être faites dans votre abdomen (ventre) ou dans votre cuisse.

#### **Jour 2 :**

- **Deux comprimés** pris par voie orale, comme indiqué ci-dessus.

#### **Tous les 6 mois :**

- **Deux injections** administrées par votre médecin ou votre infirmier/ère, comme indiqué ci-dessus.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez le diviser en deux parties égales. Prenez les deux moitiés du comprimé l'une après l'autre afin de prendre la dose complète. Ne conservez pas le comprimé divisé.

**Il est important que vous vous rendiez à vos rendez-vous programmés tous les 6 mois (26 semaines)** pour recevoir vos injections de Yeytuo. Cela permettra de continuer à vous protéger contre l'infection par le VIH.

- Programmez un rendez-vous avec votre médecin ou votre infirmier/ère pour vous assurer de recevoir vos prochaines injections au bon moment.
- Vous devez recevoir l'injection suivante dans un délai de 28 semaines après la dernière injection.

### **Si vous recevez plus de Yeytuo injection que nous n'auriez dû**

Votre médecin ou un(e) infirmier/ère vous a administré ce médicament, il est donc peu probable que vous en receviez trop. Si vous êtes inquiet/ète, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

### **Si vous oubliez un rendez-vous d'injection de Yeytuo**

- Si vous pensez ne pas pouvoir vous rendre à un rendez-vous pour recevoir vos injections, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible pour discuter de vos options. Si vous avez besoin de retarder un rendez-vous d'injection programmé, vous avez la possibilité de prendre temporairement Yeytuo comprimés à la place.
- **Utilisation de Yeytuo comprimés si vous avez besoin de retarder un rendez-vous d'injection**
  - **Prenez un comprimé par voie orale, tous les 7 jours jusqu'à la reprise des injections.** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
  - Il est important de continuer à prendre Yeytuo en suivant les recommandations de votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez de prendre ou vomissez les comprimés, lisez la notice de Yeytuo comprimés pour savoir quoi faire.

### **N'arrêtez pas de recevoir les injections de Yeytuo sans en parler avec votre médecin ou votre infirmier/ère.**

Continuez à recevoir vos injections de Yeytuo tant que votre médecin ou votre infirmier/ère vous le recommande. Ne les arrêtez pas, sauf si votre médecin ou votre infirmier/ère vous le conseille. Oublier des injections ou des comprimés de Yeytuo augmente votre risque de contracter le VIH.

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

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

### **Effets indésirables très fréquents**

*(peuvent affecter plus d'une personne sur 10)*

- **Réactions au site d'injection de Yeytuo**

Les symptômes peuvent inclure :

- une tuméfaction ou boursoufflement ferme, pouvant mettre plus longtemps à disparaître que les autres réactions au site d'injection ou ne pas disparaître ;
- douleur et gêne ;
- réaction inflammatoire telle que rougeur, démangeaisons et gonflement ;
- plaies ouvertes sur la peau.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Yeytuo**

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

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

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

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

### **Ce que contient Yeytuo**

La substance active est le lénacapavir. Chaque flacon à usage unique contient 463,5 mg de lénacapavir.

Les autres composants sont

Macrogol (E1521), eau pour préparations injectables.

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

Yeytuo solution injectable (injection) est une solution limpide, de couleur jaune à brune sans particules visibles. Yeytuo est présenté en deux flacons en verre, chacun contenant 1,5 mL de solution injectable. Ces flacons sont inclus dans un kit d'injection contenant également 2 aiguilles de transfert (permettant à votre médecin ou infirmier/ère d'aspirer Yeytuo), 2 seringues à usage unique et 2 aiguilles pour injection.

Le kit d'injection contient des aiguilles de transfert qui peuvent être fournies avec ou sans dispositif de sécurité. La présence ou absence d'un dispositif de sécurité ne change pas la manière de préparer Yeytuo injection.

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

### **Fabricant**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Irlande**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

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

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

**Instructions d'utilisation - Yeytuo 464 mg solution injectable  
(aiguille de transfert sans dispositif de sécurité)**

Chaque boîte contient

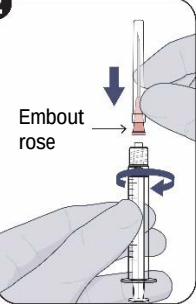
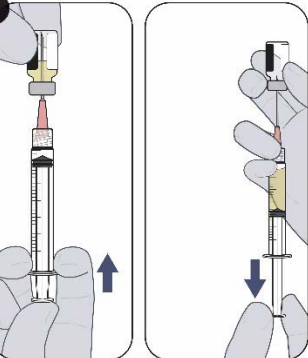
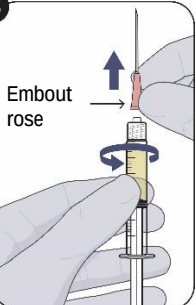
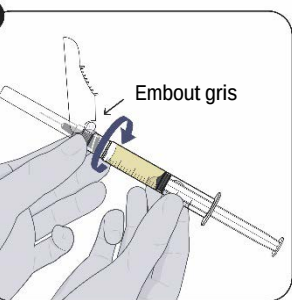
|                                                   |                                                                                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 flacons                                         |   |
| 2 seringues                                       |  |
| 2 aiguilles de transfert de calibre 18 G, 40 mm   |   |
| 2 aiguilles pour injection de calibre 22 G, 13 mm |   |

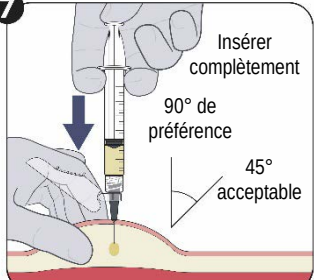
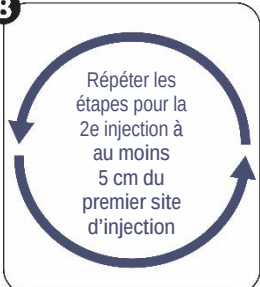
Tous les composants sont à usage unique.

Une dose complète requiert **deux injections sous-cutanées de 1,5 mL**. L'aiguille 18 G est **uniquement destinée au transfert**.

**Vérifier que :**

- Le flacon contient une **solution jaune à brune sans particules**
- Le contenu **n'est pas endommagé**
- Le produit **n'est pas périmé**

|                                                                                                                     |                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Préparer le flacon</b>                                                                                        |                                                                                                                                      |
|                                    | Retirer le bouchon.                                                                                                                  |
|                                                                                                                     | Nettoyer le capuchon avec un tampon imbibé d'alcool.                                                                                 |
| <b>2. Fixer l'aiguille de transfert de calibre 18 G sur la seringue</b>                                             |                                                                                                                                      |
|                                    |                                                                                                                                      |
| <b>3. Remplir la seringue</b>                                                                                       |                                                                                                                                      |
|                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injecter 1,5 mL d'air dans le flacon.</li> <li>• Aspirer la totalité du contenu.</li> </ul> |
| <b>4. Retirer l'aiguille de transfert de calibre 18 G de la seringue</b>                                            |                                                                                                                                      |
|                                  |                                                                                                                                      |
| <b>5. Fixer l'aiguille d'injection de calibre 22 G à la seringue, éliminer les bulles d'air et ajuster à 1,5 mL</b> |                                                                                                                                      |
|                                  |                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <p><b>6. Choisir et nettoyer le site d'injection</b></p> <p><b>6</b> = options de site d'injection (à au moins 5 cm du nombril)</p>  | Options de site d'injection (à au moins 5 cm du nombril) |
| <p><b>7. Injecter 1,5 mL de Yeytuo par voie sous-cutanée</b></p> <p><b>7</b></p>                                                     |                                                          |
| <p><b>8. Administrer la 2e injection</b></p> <p><b>8</b></p>                                                                        |                                                          |



**Instructions d'utilisation -Yeytuo 464 mg solution injectable  
(aiguille de transfert avec dispositif de sécurité)**

Chaque boîte contient

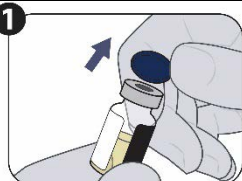
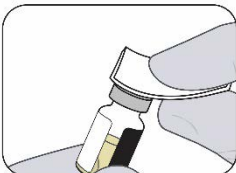
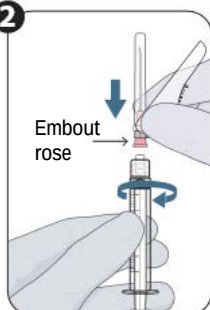
|                                                   |                                                                                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 flacons                                         |   |
| 2 seringues                                       |  |
| 2 aiguilles de transfert de calibre 18 G, 40 mm   |   |
| 2 aiguilles pour injection de calibre 22 G, 13 mm |   |

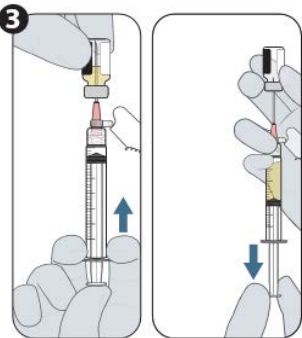
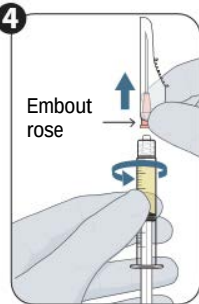
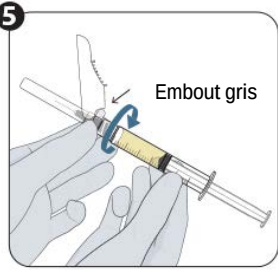
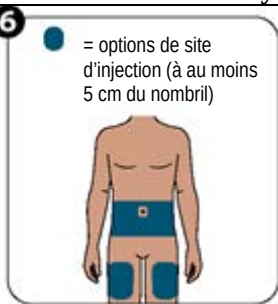
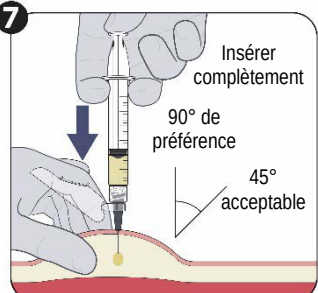
Tous les composants sont à usage unique.

Une dose complète requiert **deux injections sous-cutanées de 1,5 mL**. L'aiguille 18 G est **uniquement destinée au transfert**.

**Vérifier que :**

- Le flacon contient une **solution jaune à brune sans particules**
- Le contenu **n'est pas endommagé**
- Le produit **n'est pas périmé**

| <b>1. Préparer le flacon</b>                                                                                                                                               |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <br> | Retirer le bouchon.                                  |
|                                                                                                                                                                            | Nettoyer le capuchon avec un tampon imbibé d'alcool. |
| <b>2. Fixer l'aiguille de transfert de calibre 18 G sur la seringue</b>                                                                                                    |                                                      |
|                                                                                         |                                                      |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Remplir la seringue</b>                                                                                       |                                                                                                                                      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injecter 1,5 mL d'air dans le flacon.</li> <li>• Aspirer la totalité du contenu.</li> </ul> |
| <b>4. Retirer l'aiguille de transfert de calibre 18 G de la seringue</b>                                            |                                                                                                                                      |
|                                    |                                                                                                                                      |
| <b>5. Fixer l'aiguille d'injection de calibre 22 G à la seringue, éliminer les bulles d'air et ajuster à 1,5 mL</b> |                                                                                                                                      |
|                                   |                                                                                                                                      |
| <b>6. Choisir et nettoyer le site d'injection</b>                                                                   |                                                                                                                                      |
|                                  | Options de site d'injection (à au moins 5 cm du nombril)                                                                             |
| <b>7. Injecter 1,5 mL de Yeytuo par voie sous-cutanée</b>                                                           |                                                                                                                                      |
|                                  |                                                                                                                                      |

## 8. Administrer la 2e injection

8



## Notice : Information du patient

### Yeytuo 300 mg comprimés pelliculés lénacapavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

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

#### **Que contient cette notice :**

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

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

Yeytuo contient la substance active lénacapavir. Il s'agit d'un médicament antirétroviral d'action prolongée qui est un inhibiteur de la capsidase. Le lénacapavir, la substance active de Yeytuo, se lie aux protéines présentes sur la surface externe du virus du VIH-1 et réduit ainsi la capacité de ce dernier à se multiplier et à se propager.

Yeytuo est utilisé pour aider à **prévenir l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents** pesant au moins 35 kg à risque accru d'acquisition du VIH-1. Il s'agit d'une *prophylaxie pré-exposition (PrEP)*. Ce médicament doit être associé à des pratiques sexuelles à moindre risque.

Votre médecin vous indiquera de prendre les comprimés de Yeytuo lorsque vous recevrez les injections de Yeytuo pour la première fois.

Si vous recevez Yeytuo injection, mais que vous n'êtes pas en mesure de recevoir les injections de Yeytuo programmées, vous pouvez prendre Yeytuo comprimés à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau les injections (voir rubrique 3).

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

##### **Ne prenez jamais Yeytuo**

- Si vous êtes **allergique** au lénacapavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous **ne savez pas si vous êtes séropositif(ve) au VIH. Vous devez vous faire dépister** pour vous assurer que vous êtes séronégatif(ve) au VIH avant de débiter le traitement par Yeytuo. Yeytuo permet seulement de prévenir l'infection à VIH avant que vous ne soyez infecté(e).

- Si vous prenez l'un de ces médicaments :
  - **rifampicine**, utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose ;
  - **carbamazépine, phénytoïne**, utilisées pour prévenir les convulsions ;
  - **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **ne prenez pas Yeytuo et prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### Avertissements et précautions

- **Le fait de prendre seulement Yeytuo ne vous empêchera peut-être pas de contracter le VIH. D'autres mesures doivent être prises pour aider à prévenir la contamination par le VIH au cours du traitement par Yeytuo.**
  - Adoptez des pratiques sexuelles à moindre risque. Utilisez des préservatifs afin de réduire tout contact avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
  - Ne partagez pas et ne réutilisez pas de seringues ou tout autre matériel d'injection de drogues.
  - Faites-vous dépister pour d'autres infections sexuellement transmissibles, telles que la syphilis et la gonorrhée. Ces infections peuvent en effet faciliter l'infection par le VIH.
- **Faites un dépistage du VIH** lorsque votre médecin ou votre infirmier/ère vous le demande. Vous devez effectuer des dépistages avant l'initiation du traitement par Yeytuo et avant chaque injection pour vous assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) au cours du traitement par ce médicament.
- **Venez à tous les rendez-vous planifiés** pour recevoir vos injections de Yeytuo au moment prévu. Parlez à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous envisagez d'arrêter les injections, car cela pourrait augmenter votre risque d'infection par le VIH. Si vous arrêtez de recevoir ou oubliez vos injections programmées de Yeytuo, vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments ou précautions afin de réduire votre risque d'être infecté(e) par le VIH et de développer éventuellement une résistance virale.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous pensez avoir été infecté(e) par le VIH. Il/Elle voudra peut-être effectuer d'autres tests pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) au VIH.
- Si vous développez une maladie grippale, il se peut que vous ayez été récemment infecté(e) par le VIH. Les symptômes suivants peuvent être des signes d'infection par le VIH :
  - fatigue
  - fièvre
  - douleurs articulaires ou musculaires
  - vomissements ou diarrhée
  - rash
  - sueurs nocturnes
  - augmentation du volume des ganglions lymphatiques dans le cou ou dans l'aîne

→ **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère de toute maladie grippale** survenant soit dans le mois précédant l'initiation du traitement par Yeytuo, soit à tout moment pendant le traitement par Yeytuo.

Parlez avec votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez d'autres questions sur la prévention de l'infection à VIH.

## Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des personnes pesant moins de 35 kg, car il n'a pas été étudié chez ces individus.

## Autres médicaments et Yeytuo

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Yeytuo est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Cela peut empêcher Yeytuo ou d'autres médicaments d'avoir les effets attendus, voire aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, il se peut que votre médecin ou votre infirmier/ère ait besoin d'adapter la dose ou de pratiquer des examens sanguins.

### Médicaments qui ne doivent jamais être pris avec Yeytuo :

- **rifampicine**, utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose ;
- **carbamazépine, phénytoïne**, utilisées pour prévenir les convulsions ;
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété

→ Si vous prenez l'un de ces médicaments, **ne prenez pas Yeytuo et parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### Informez votre médecin ou votre infirmier/ère, en particulier si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose, contenant :
  - rifabutine ou rifapentine
- des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions, contenant :
  - oxcarbazépine ou phénobarbital
- des médicaments utilisés pour traiter la migraine, contenant :
  - dihydroergotamine ou ergotamine
- des médicaments utilisés pour traiter l'impuissance et l'hypertension pulmonaire, contenant :
  - sildénafil ou tadalafil
- des médicaments utilisés pour traiter l'impuissance, contenant :
  - vardénafil
- des corticostéroïdes (également appelés « stéroïdes ») pris par voie orale ou administrés par injection utilisés pour traiter les allergies, les maladies entériques inflammatoires et autres maladies impliquant une inflammation de votre corps, contenant :
  - dexaméthasone ou hydrocortisone/cortisone
- des médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol, contenant :
  - lovastatine ou simvastatine
- des antiarythmiques utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, contenant :
  - digoxine
- des médicaments utilisés pour vous aider à dormir, contenant :
  - midazolam ou triazolam.
- des anticoagulants utilisés pour prévenir et traiter les caillots sanguins, contenant :
  - rivaroxaban, dabigatran ou édoxaban

→ **Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un de ces médicaments** ou si vous commencez à prendre l'un de ces médicaments pendant le traitement par Yeytuo. N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin ou votre infirmier/ère.

## Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Yeytuo ne devrait avoir aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## Yeytuo contient du sodium

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

## 3. Comment prendre Yeytuo

**Vous devez avoir un test de dépistage négatif pour le VIH** avant de débiter le traitement par Yeytuo et avant chaque injection.

Vous prendrez des comprimés par voie orale et votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera des injections sous la peau (sous-cutanées) pour débiter le traitement par Yeytuo. Par la suite vous recevrez des injections tous les 6 mois.

### Jour 1 :

- **Deux comprimés** pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- **Deux injections** administrées par votre médecin ou votre infirmier/ère. Les deux injections seront administrées au même moment, à au moins 5 centimètres de distance l'une de l'autre, et pourront être faites dans votre abdomen (ventre) ou dans votre cuisse.

### Jour 2 :

- **Deux comprimés** pris par voie orale, comme indiqué ci-dessus.

### Tous les 6 mois :

- **Deux injections** administrées par votre médecin ou votre infirmier/ère, comme indiqué ci-dessus.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez le diviser en deux parties égales. Prenez les deux moitiés du comprimé l'une après l'autre afin de prendre la dose complète. Ne conservez pas le comprimé divisé.

**Il est important que vous vous rendiez à vos rendez-vous programmés tous les 6 mois (26 semaines)** pour recevoir vos injections de Yeytuo. Cela permettra de continuer à vous protéger contre l'infection par le VIH.

- Programmez un rendez-vous avec votre médecin ou votre infirmier/ère pour vous assurer de recevoir vos prochaines injections au bon moment.
- Vous devez recevoir l'injection suivante dans un délai de 28 semaines après la dernière injection.

## Si vous avez pris plus de Yeytuo que nous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien pour demander conseil. Si vous avez pris plus que la dose recommandée de Yeytuo, vous pouvez présenter un risque

plus élevé de développer des effets indésirables (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

**Il est important de ne pas oublier de dose de Yeytuo comprimés.**

**Si vous oubliez de prendre vos comprimés**, contactez immédiatement votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

**Si vous vomissez** dans les 3 heures après avoir pris Yeytuo comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère et prenez deux autres comprimés. Si vous vomissez plus de 3 heures après avoir pris Yeytuo, vous n'avez pas besoin de prendre d'autres comprimés avant les comprimés suivants ou l'injection à l'heure habituelle.

**Si vous oubliez un rendez-vous d'injection de Yeytuo**

- Si vous pensez ne pas pouvoir vous rendre à un rendez-vous pour recevoir vos injections, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible pour discuter de vos options. Si vous devez manquer un rendez-vous d'injection programmé, vous avez la possibilité de prendre temporairement Yeytuo comprimés à la place.
- **Utilisation de Yeytuo comprimés si vous devez manquer un rendez-vous d'injection**
  - **Prenez un comprimé par voie orale, tous les 7 jours jusqu'à la reprise des injections.** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
  - Il est important de continuer à prendre Yeytuo en suivant les recommandations de votre médecin ou votre infirmier/ère.

**N'arrêtez pas de prendre Yeytuo comprimés sans en parler avec votre médecin ou votre infirmier/ère.**

Prenez Yeytuo tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas, sauf si votre médecin vous le conseille. Oublier des injections ou des comprimés de Yeytuo augmente votre risque de contracter le VIH.

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

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

##### **Déclaration des effets secondaires**

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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Yeytuo**

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

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

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



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

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

### **Ce que contient Yeytuo**

La substance active est le lénacapavir. Chaque comprimé contient du lénacapavir sodique correspondant à 300 mg de lénacapavir.

Les autres composants sont

#### *Noyau*

Mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), copovidone, stéarate de magnésium (E572), poloxamère (voir rubrique 2, *Yeytuo contient du sodium*).

#### *Pelliculage*

Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172).

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

Les comprimés pelliculés de Yeytuo sont des comprimés pelliculés en forme de capsule, de couleur beige, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 62L » sur l'autre face. Yeytuo est présenté en flacon de 4 comprimés. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice qui doit être conservé dans le flacon pour protéger vos comprimés. Le déshydratant de gel de silice est contenu dans un sachet distinct et ne doit pas être avalé.

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

### **Fabricant**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Irlande**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

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

#### **ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE  
SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

### **Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

- **Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.