

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunlenca 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

Sunlenca solution injectable, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Avant d'initier le traitement par lénacapavir, le professionnel de santé doit effectuer une sélection rigoureuse des patients, qui acceptent le calendrier d'injection requis, et aviser les patients sur l'importance de l'observance des visites d'administration programmées pour aider à maintenir la suppression virale et réduire le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance associée aux doses oubliées. En outre, le professionnel de santé doit aviser les patients sur l'importance de l'observance du traitement de fond optimisé (TFO) pour réduire davantage le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance.

En cas d'arrêt de Sunlenca, il est essentiel d'adopter un autre traitement antirétroviral, totalement suppressif si possible, au plus tard 28 semaines après la dernière injection de Sunlenca (voir rubrique 4.4).

Posologie

Initiation

Aux Jour 1 et Jour 2 du traitement, la dose recommandée de Sunlenca est de 600 mg par jour pris par voie orale. Au Jour 8 du traitement, la dose recommandée est de 300 mg pris par voie orale. Puis, au Jour 15 du traitement, la dose recommandée est de 927 mg, administrée par injection sous-cutanée.

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

Entretien

La dose recommandée est de 927 mg de Sunlenca administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 6 mois (26 semaines) à compter de la date de la dernière injection (+/- 2 semaines).

Tableau 1 : Schéma thérapeutique recommandé pour Sunlenca : schéma posologique pour l'initiation et l'entretien

Calendrier du traitement	
Dose de Sunlenca : initiation	
Jour 1	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 2	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 8	300 mg par voie orale (1 x 300 mg comprimés)
Jour 15	927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections ^a)
Dose de Sunlenca : entretien	
Tous les 6 mois (26 semaines) ^b +/- 2 semaines	927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections ^a)

a Deux injections, chacune sur un site distinct de l'abdomen.

b À compter de la date de la dernière injection.

Dose oubliée

Pendant la période d'entretien, si plus de 28 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection et si la poursuite du traitement par Sunlenca est cliniquement justifiée, le traitement doit être redémarré à partir du Jour 1 (voir le tableau 1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de Sunlenca n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sunlenca chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les injections de Sunlenca doivent être administrées dans l'abdomen (deux injections, chacune sur un site distinct) par un professionnel de santé (voir rubrique 6.6). 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.

4.3 Contre-indications

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

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

Risque de résistance après l'arrêt du traitement

En cas d'arrêt de Sunlenca, afin de réduire le risque de développement d'une résistance virale, il est essentiel d'utiliser un autre traitement antirétroviral, totalement suppressif si possible, au plus tard 28 semaines après la dernière injection de Sunlenca.

En cas de suspicion d'échec virologique, un autre traitement doit être utilisé si possible.

Utilisation d'autres médicaments après l'arrêt du lénacavir

En cas d'arrêt de Sunlenca, des concentrations résiduelles de lénacavir peuvent rester dans la circulation systémique des patients pendant des périodes prolongées. Ces concentrations peuvent altérer les expositions à d'autres médicaments (substrats sensibles du CYP3A) instaurés dans les 9 mois après la dernière dose sous-cutanée de Sunlenca (voir rubrique 4.5). Ces concentrations ne devraient pas modifier les expositions à d'autres agents antirétroviraux instaurés après l'arrêt de Sunlenca.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'initiation du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Sunlenca ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible. Une surveillance clinique étroite des patients par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Co-administration d'autres médicaments

La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp (p. ex. éfavirenz) 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), comme l'atazanavir/le cobicistat 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, comme la rifampicine, sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir et pourraient conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance. Cette co-administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp, comme l'éfavirenz, sont également susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacapavir. Cette co-administration n'est donc 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), comme l'association atazanavir/ cobicistat, 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 (p. ex. voriconazole) ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp en association (p. ex. cobicistat) n'entraînent pas d'augmentation significative des expositions au lénacapavir.

Effet du lénacapavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

Tableau 2 : Interactions entre Sunlenca et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
<i>ANTIMYCOBACTÉRIENS</i>		
Rifampicine ^{a,b,c} (600 mg une fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
Rifabutine	Interaction non étudiée. La co-administration avec la rifabutine est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Phénytoïne	Interaction non étudiée.	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine Phénobarbital	La co-administration de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne avec le lénacavir est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). D'autres anticonvulsivants doivent être envisagés.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. La co-administration du millepertuis est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
AGENTS ANTIRÉTROVIRAUX		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg une fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz ^{b,d,f} (600 mg une fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Étravirine Névirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction non étudiée. La co-administration avec l'étravirine, la névirapine ou le tipranavir/ritonavir est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacapavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg une fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Aucune adaptation de la posologie de lénacapavir n'est requise.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg une fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaction non étudiée. La co-administration avec le ritonavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de lénacapavir.	
Ténofovir alafénamide ^{d,i,j} (25 mg)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Ténofovir ^k : ASC : ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Aucune adaptation de la posologie de ténofovir alafénamide n'est requise.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction non étudiée. 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 Sunlenca.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction non étudiée. 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. Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour la dysfonction érectile : Sildénafil : la dose initiale de 25 mg est recommandée. Vardénafil : pas plus de 5 mg par période de 24 heures. Tadalafil : <ul style="list-style-type: none"> • Pour une utilisation selon les besoins : pas plus de 10 mg toutes les 72 heures • Pour une utilisation une fois par jour : la dose ne doit pas être supérieure à 2,5 mg
CORTICOSTÉROÏDES (systémiques)		
Dexaméthasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	La co-administration de Sunlenca 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.
INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine	Interaction non étudiée. 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 ^{d,i,l} (dose unique de 2 mg ; administration simultanée ou 3 jours après le lénacavir)	Pitavastatine : ASC :↔ C _{max} :↔	Aucune adaptation de la dose de pitavastatine et de rosuvastatine n'est requise.
Rosuvastatine ^{d,i,m} (dose unique de 5 mg)	Rosuvastatine : ASC :↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de digoxine est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	La prudence et la surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine sont recommandées.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam ^{d,i,n} (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; administration simultanée)	Midazolam : ASC : ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^o : ASC : ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	La prudence est recommandée lors de la co-administration du midazolam ou du triazolam avec Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; 1 jour après le lénacapavir)	Midazolam : ASC : ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^o : ASC : ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de triazolam est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	
ANTICOAGULANTS		
Anticoagulants oraux directs (AOD) Rivaroxaban Dabigatran Édoxaban	Interaction non étudiée. 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 de la P-gp combinés.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole ^{a,b,p,q} (400 mg deux fois par jour/200 mg deux fois par jour)	Lénacapavir : ASC : ↑ 41 % C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de lénacapavir n'est requise.
Itraconazole Kétoconazole	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique du lénacapavir est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec l'itraconazole ou le kétoconazole.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H2		
Famotidine ^{a,b} (40 mg une fois par jour, 2 heures avant le lénacapavir)	Famotidine : ASC : ↑ 28 % C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de famotidine n'est requise.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol Progestatifs	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de l'éthinylestradiol et des progestatifs est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	Aucune adaptation de la posologie d'éthinylestradiol et de progestatifs n'est requise.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
HORMONES D’AFFIRMATION DU GENRE		
17β-estradiol Anti-androgènes Progestatif Testostérone	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de ces médicaments est susceptible d’augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	Aucune adaptation de la posologie de ces hormones d’affirmation du genre n’est requise.

- a À jeun.
- b Cette étude a été menée avec une dose unique de 300 mg de lénacavir administrée par voie orale.
- c Considéré comme inducteur puissant du CYP3A et inducteur de la P-gp et de l’UGT.
- d Non à jeun.
- e Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de l’UGT1A1 et de la P-gp.
- f Considéré comme inducteur modéré du CYP3A et inducteur de la P-gp.
- g Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de la P-gp.
- h Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A, et inhibiteur et inducteur de la P-gp.
- i Cette étude a été menée avec une dose unique de 600 mg de lénacavir suivie d’une dose de charge de 600 mg deux fois par jour pendant 2 jours, les doses uniques de 600 mg de lénacavir ont été administrées avec chaque médicament co-administré.
- j Considéré comme substrat de la P-gp.
- k Le ténofovir alafénamide est transformé en ténofovir *in vivo*.
- l Considéré comme substrat de l’OATP.
- m Considéré comme substrat de la BCRP.
- n Considéré comme substrat du CYP3A.
- o Principal métabolite actif du midazolam.
- p Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A.
- q 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

Grossesse

Il n’existe pas de données ou il existe des données limitées sur l’utilisation du lénacavir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation de Sunlenca pendant la grossesse, à moins que l’état clinique de la femme requière un traitement par Sunlenca.

Allaitement

Afin d’éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d’allaiter leur nourrisson.

On ne sait pas si le lénacavir est excrété dans le lait maternel. Après administration chez la rate pendant la gestation et la lactation, le lénacavir a été détecté à de faibles taux dans le plasma de jeunes rats allaités, sans effets sur ces jeunes rats allaités.

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

Sunlenca 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 chez les patients adultes infectés par le VIH lourdement prétraités étaient des réactions au site d'injection (RSI) (63 %) et des nausées (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est présenté dans le tableau 3. 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 : Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence ^a	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquence indéterminée	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	réactions au site d'injection ^b

a Fréquence basée sur tous les patients (Cohortes 1 et 2) dans l'étude CAPELLA (voir rubrique 5.1).

b Inclut gonflement au site d'injection, douleur, nodule, érythème, induration, prurit, extravasation, gêne, masse, hématome, œdème et ulcère.

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'initiation du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Réactions locales au site d'injection (RSI)

La plupart des patients ont présenté des RSI légères (grade 1, 42 %) ou modérées (grade 2, 18 %). Trois pour cent des patients ont présenté une RSI sévère (grade 3) qui a été résolue dans les 1 à 8 jours. Aucun patient n'a présenté de RSI de grade 4. La durée médiane de toutes les RSI, à l'exception des nodules et des indurations, était de 6 jours. La durée médiane des nodules et des indurations était respectivement de 180 et 118 jours.

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 le patient devra être surveillé afin de détecter les signes ou les symptômes d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage de Sunlenca repose sur une prise en

charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. 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 capsidie du VIH-1 qui agit à plusieurs étapes en se liant directement sur l'interface entre les sous-unités de la protéine de capsidie (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 capsidie (en bloquant la liaison des protéines d'import nucléaire à la capsidie), 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 capsidie (en perturbant le taux d'association des sous-unités de la capsidie, ce qui conduit à des capsidies 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 CE₅₀ et de l'indice de sélectivité (CC₅₀/CE₅₀) étaient comprises entre 30 et 190 pM et entre 140 000 et > 1 670 000, respectivement, pour le virus VIH-1 de type sauvage (WT). La CE₉₅ 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.

Dans une étude du lénacavir en association avec des représentants des principales classes d'agents antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI], inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI], inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase [INI] et inhibiteurs de protéase [IP]), des effets antiviraux synergiques ont été observés. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

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. Les variants du VIH-1 présentant une diminution > 10 fois de la sensibilité au lénacavir par rapport au virus de type sauvage ont montré une diminution de la capacité répliquative dans les lymphocytes T CD4+ et les macrophages primaires humains (respectivement 0,03 – 28 % et 1,9 – 72 % comparativement à la souche sauvage du virus).

Dans l'étude GS-US-200-4625 (« CAPELLA »), 29 % (21/72) des patients ayant été lourdement prétraités ont répondu aux critères pour les analyses de résistance jusqu'à la semaine 52 (taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé [réponse virologique sous-

optimale à la semaine 4, rebond virologique ou virémie lors de la dernière visite]) et ont été analysés pour l'apparition d'une résistance au lénacavir. Des mutations de la capsidie liées au lénacavir ont été détectées chez 11,1 % (n = 8) de ces patients. La mutation de la CA M66I a été observée chez 8,3 % (n = 6) des patients, seule ou en association avec d'autres mutations de la capsidie liées à Sunlenca, notamment N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C et T107A. Un patient était porteur de la mutation de la CA K70H ainsi que T107T/N, et un patient était porteur à la fois de Q67H et de K70R dans la CA.

Les analyses phénotypiques ont indiqué que les mutations M66I et K70H étaient associées à une diminution moyenne de la sensibilité au lénacavir de 234 fois et de 265 fois, respectivement, par rapport à la souche sauvage. Le profil de résistance des mutations de la CA Q67H + K70R était associé à une réduction de 15 fois de la sensibilité au lénacavir.

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 = 24) 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 suprathérapeutiques au lénacavir (9 fois plus élevées que l'exposition thérapeutique à Sunlenca), 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 de Sunlenca chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités présentant une multi-résistance aux médicaments reposent sur des données recueillies sur 52 semaines issues d'une étude partiellement randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, multicentrique, GS-US-200-4625 (« CAPELLA »).

CAPELLA a été menée chez 72 patients lourdement prétraités infectés par un VIH-1 résistant à plusieurs classes. Les patients devaient présenter une charge virale ≥ 400 copies/mL, une résistance documentée à au moins deux médicaments antirétroviraux appartenant à au moins 3 des 4 classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, IP et INI) et ne devaient pas être sous plus de 2 médicaments antirétroviraux entièrement actifs appartenant aux 4 classes de médicaments antirétroviraux restants à l'inclusion en raison d'une résistance, d'une intolérance, de l'accès au médicament, d'une contre-indication ou d'autres problèmes de sécurité.

L'essai comportait deux cohortes. Les patients étaient inclus dans la cohorte randomisée (Cohorte 1, n = 36) s'ils avaient présenté une baisse du taux d'ARN du VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection. Les patients étaient inclus dans la cohorte non randomisée (Cohorte 2, n = 36) s'ils avaient présenté une baisse du taux d'ARN du VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection ou après que la cohorte 1 avait atteint la taille prévue de l'échantillon. Les patients avaient reçu 600 mg, 600 mg et 300 mg de lénacavir par voie orale les jours 1, 2 et 8, respectivement, suivis de 927 mg par voie sous-cutanée le jour 15 et de 927 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois par la suite (voir rubrique 5.2).

Dans la période de monothérapie fonctionnelle de 14 jours, les patients de la cohorte 1 ont été randomisés en aveugle selon un rapport de 2:1, pour recevoir le lénacavir ou le placebo, tout en poursuivant leur traitement en échec. Après la période de monothérapie fonctionnelle, les patients qui avaient reçu Sunlenca ont poursuivi le traitement par Sunlenca conjointement avec un TFO. Les patients qui avaient reçu le placebo pendant cette période ont initié le traitement par Sunlenca conjointement avec un TFO.

Dans la cohorte 1, la majorité des patients étaient de sexe masculin (72 %), blancs (46 %) ou noirs (46 %) et âgés de 24 à 71 ans (moyenne [ET] : 52 [11,2] ans). À l'inclusion, la charge virale médiane et les taux de CD4+ étaient respectivement de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,33 à 5,40) et de 127 cellules/mm³ (intervalle : 6 à 827). Chez la majorité (53 %) des patients, le traitement initial en échec ne comportait aucun agent entièrement actif.

Les patients de la cohorte 2 ont initié Sunlenca et un TFO le jour 1.

Dans la cohorte 2, la majorité des patients étaient de sexe masculin (78 %), blancs (36 %), noirs (31 %) ou asiatiques (33 %) et âgés de 23 à 78 ans (moyenne [ET] : 48 [13,7] ans). À l'inclusion, la charge virale médiane et les taux de CD4+ étaient respectivement de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 1,28 à 5,70) et de 195 cellules/mm³ (intervalle : 3 à 1 296). Dans la cohorte 2, le traitement initial en échec ne comportait aucun agent entièrement actif chez 31 % des patients ; il comportait 1 agent entièrement actif chez 42 % des patients et au moins 2 agents entièrement actifs chez 28 % des patients.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients dans la cohorte 1 obtenant une diminution $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL par rapport à l'inclusion du taux d'ARN du VIH-1 à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle. Les résultats de l'analyse du critère d'évaluation principal ont démontré la supériorité de Sunlenca par rapport au placebo, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4 : Proportion de patients obtenant une diminution de la charge virale $\geq 0,5 \log_{10}$ (Cohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proportion de patients obtenant une diminution de la charge virale $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5 %	16,7 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %) ; valeur <i>p</i>	70,8 % (34,9 % à 90,0 %) ; <i>p</i> < 0,0001	

Les résultats aux semaines 26 et 52 figurent dans le tableau 5 et le tableau 6.

Tableau 5 : Résultats virologiques (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et < 200 copies/mL) aux semaines 26^a et 52^b avec Sunlenca plus TFO dans l'étude CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca plus TFO (n = 36)	
	Semaine 26	Semaine 52
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	81 %	83 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 200 copies/mL	89 %	86 %
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	19 %	14 %
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL ^c	11 %	11 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 26 ou de la semaine 52	0	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient ^d	0	0
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons ^e et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ou < 200 copies/mL	0	3 %
Données manquantes dans la fenêtre, mais patients traités par le médicament de l'étude	0	0

a La fenêtre de la semaine 26 était comprise entre le jour 184 et le jour 232 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 52 était comprise entre le jour 324 et le jour 414 (inclus).

c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL ou ≥ 200 copies/mL, respectivement, dans la fenêtre de la semaine 26 ou 52 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL ou ≥ 200 copies/mL, respectivement au moment de l'interruption.

d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de temps, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

e Inclut les patients ayant interrompu pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité, p. ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Tableau 6 : Résultats virologiques (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) en fonction des covariables à l'inclusion aux semaines 26^a et 52^b avec Sunlenca plus TFO dans l'étude CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca plus TFO (n = 36)	
	Semaine 26	Semaine 52
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)		
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
Taux de CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
Profil de résistance à la classe des INI à l'inclusion		
Avec résistance aux INI	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Sans résistance aux INI	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Nombre d'agents ARV entièrement actifs dans le TFO		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Utilisation du DTG et/ou du DRV dans le TFO		
Avec DTG et DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Avec DTG, sans DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Sans DTG, avec DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Sans DTG ni DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antirétroviral ; DRV = darunavir ; DTG = dolutégravir ; INI = inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase ; TFO = traitement de fond optimisé

a La fenêtre de la semaine 26 était comprise entre le jour 184 et le jour 232 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 52 était comprise entre le jour 324 et le jour 414 (inclus).

Dans la cohorte 1, aux semaines 26 et 52, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ était de 81 cellules/mm³ (intervalle : -101 à 522) et de 83 cellules/mm³ (intervalle : -194 à 467).

Dans la cohorte 2, à la semaine 26, 81 % (29/36) des patients avaient atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ était de 98 cellules/mm³ (intervalle : -103 à 459).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les expositions au lénacapavir (ASC_{tau} , C_{max} et $C_{\text{rés}}$) étaient de 29 % à 84 % plus élevées chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités que chez les patients sans infection par le VIH-1 d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Absorption

Administration sous-cutanée

Le lénacapavir est complètement absorbé suite à l'administration sous-cutanée. En raison de sa libération lente depuis le site de l'administration sous-cutanée, le profil d'absorption du lénacapavir administré par voie sous-cutanée est complexe, 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 de Sunlenca. La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale du lénacapavir est faible (de 6 à 10 % 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 expositions simulées au lénacapavir à l'état d'équilibre suite au schéma d'administration recommandé chez les patients infectés par le VIH lourdement prétraités figurent dans le tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du lénacapavir suite à l'administration orale et sous-cutanée

Paramètre Moyenne (%CV) ^a	Jours 1 et 2 : 600 mg (oral), Jour 8 : 300 mg (oral), Jour 15 : 927 mg (SC)		
	Jour 1 jusqu'au Jour 15	Jour 15 jusqu'à la fin du Mois 6	État d'équilibre
C_{max} (ng/mL)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
ASC_{tau} (h•ng/mL)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
$C_{\text{rés}}$ (ng/mL)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Coefficient de variation ; SC = sous-cutané

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

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du lénacavir était de 976 litres chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Le lénacavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,8 % environ, d'après les données *in vivo*).

Biotransformation

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lénacavir radiomarqué chez des sujets 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 CYP3A4 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 du lénacavir était de 3,62 L/h chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités d'après l'analyse pharmacocinétique de 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 et origine ethnique

D'après les analyses pharmacocinétiques de la population reposant sur des données obtenues lors d'études menées chez des adultes, comprenant un nombre limité de patients âgés (n = 5 ; ≥ 65 à 78 ans), aucune différence cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée concernant les expositions au lénacavir.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lénacavir 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 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Les expositions moyennes au lénacavir (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 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) par rapport aux sujets 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 lénacavir. La pharmacocinétique du lénacavir 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 lénacavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude conçue à cet effet menée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée ≥ 15 et < 30 mL/minute). Les expositions au lénacavir

étaient plus élevées (84 % et 162 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max}, respectivement) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients 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 patients 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.

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 cancérigène 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 60 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée. Une étude de cancérogénèse effectuée chez le rat sur 2 ans est en cours.

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 8 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée chez l'homme (DRH). Chez les rats et les lapins, le développement embryofœtal n'a pas été affecté par des expositions allant respectivement jusqu'à 21 et 172 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 7 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la DRH.

Le passage du lénacapavir de la mère aux rats nouveau-nés a été observé dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, mais on ne sait pas si ce passage a eu lieu par le placenta ou le lait. Par conséquent, on ne sait pas si le lénacapavir peut passer dans le placenta ou être excrété dans le lait chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol (E1521)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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 extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, les injections doivent être utilisées immédiatement après que la solution ait 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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sunlenca injection est conditionné dans un kit d'administration contenant :

- 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 adaptateurs pour flacon, 2 seringues jetables et 2 aiguilles de sécurité pour injection sous-cutanée (22G, 12,7 mm).

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. Sunlenca injection est une solution de couleur jaune à brune. Ne pas utiliser Sunlenca 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'utilisation de l'adaptateur pour flacon est nécessaire. Deux injections de 1,5 mL sont requises pour une dose complète.

Les instructions d'utilisation et de manipulation complètes de Sunlenca 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/1/22/1671/002

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

Date de première autorisation : 17 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunlenca 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 bâtonnet, 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

Sunlenca comprimé, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif, pour une dose de charge orale avant l'administration de l'injection de lénacavir à action prolongée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Avant d'initier le traitement par lénacavir, le professionnel de santé doit effectuer une sélection rigoureuse des patients, qui acceptent le calendrier d'injection requis, et aviser les patients sur l'importance de l'observance des visites d'administration programmées pour aider à maintenir la suppression virale et réduire le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance associée aux doses oubliées. En outre, le professionnel de santé doit aviser les patients sur l'importance de l'observance du traitement de fond optimisé (TFO) pour réduire davantage le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance.

Posologie

L'initiation du traitement par lénacavir nécessite que Sunlenca comprimés pelliculés soit pris comme une dose de charge orale avant l'administration de Sunlenca injection.

Initiation

Aux Jour 1 et Jour 2 du traitement, la dose recommandée de Sunlenca est de 600 mg par jour par voie orale. Au Jour 8 du traitement, la dose recommandée est de 300 mg pris par voie orale. Puis, au Jour 15 du traitement, la dose recommandée est de 927 mg, administrée par injection sous-cutanée.

Tableau 1 : Schéma thérapeutique recommandé pour Sunlenca : initiation

Calendrier du traitement	Dose de Sunlenca : initiation
Jour 1	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 2	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 8	300 mg par voie orale (1 x 300 mg comprimés)
Jour 15	927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections ^a)

a Deux injections, chacune sur un site distinct de l'abdomen.

Dose oubliée

Si la dose orale du Jour 2 (600 mg) a été oubliée depuis :

- moins de 6 jours, le patient doit prendre 600 mg dès que possible, et 300 mg avant le Jour 8.
- 6 jours ou plus, le patient doit prendre la dose de 600 mg dès que possible et 300 mg le Jour 15.

Si la dose orale du Jour 8 (300 mg) a été oubliée depuis :

- moins de 6 jours, le patient doit prendre 300 mg dès que possible.
- 6 jours ou plus, le patient doit prendre 300 mg le Jour 15.

Quel que soit le moment où la dose orale du Jour 2 ou du Jour 8 est prise, l'injection sous-cutanée doit être administrée au Jour 15 comme décrit dans le Tableau 1.

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

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de Sunlenca n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sunlenca chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Sunlenca 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, écrasé ou coupé, car les effets sur l'absorption du lénacapavir n'ont pas été étudiés.

4.3 Contre-indications

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

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

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'initiation du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Sunlenca ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible. Une surveillance clinique étroite des patients par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Co-administration d'autres médicaments

La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp (p. ex. éfavirenz) 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), comme l'atazanavir/le cobicistat 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, comme la rifampicine, sont susceptibles de diminuer de manière

significative les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourraient conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance. Cette co-administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les inducteurs modérés du CYP3A et de la P-gp, comme l'éfavirenz, sont également susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacavir. Cette co-administration n'est donc 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), comme l'association atazanavir/cobicistat, sont susceptibles d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de lénacavir. Cette co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 seuls (p. ex. voriconazole) ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp en association (p. ex. cobicistat) n'entraînent pas d'augmentation significative des expositions au lénacavir.

Effet du lénacavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

Tableau 2 : Interactions entre Sunlenca et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
<i>ANTIMYCOBACTÉRIENS</i>		
Rifampicine ^{a,b,c} (600 mg une fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Interaction non étudiée. La co-administration avec la rifabutine est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>ANTICONVULSIVANTS</i>		
Carbamazépine Phénytoïne	Interaction non étudiée.	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Oxcarbazépine Phénobarbital	La co-administration de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne avec le lénacavir est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). D'autres anticonvulsivants doivent être envisagés.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. La co-administration du millepertuis est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTIRÉTROVIRAUX		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg une fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	La co-administration n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz ^{b,d,f} (600 mg une fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Étravirine Névirapine Tipranavir/ritonavir	Interaction non étudiée. La co-administration avec l'étravirine, la névirapine ou le tipranavir/ritonavir est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de lénacavir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique et à l'apparition d'une résistance.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg une fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Aucune adaptation de la posologie de lénacavir n'est requise.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg une fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaction non étudiée. La co-administration avec le ritonavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du lénacavir.	
Ténofovir alafénamide ^{d,i,j} (25 mg)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Ténofovir ^k : ASC : ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Aucune adaptation de la posologie de ténofovir alafénamide n'est requise.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine	Interaction non étudiée. 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 Sunlenca.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction non étudiée. 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. Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour la dysfonction érectile : Sildénafil : la dose initiale de 25 mg est recommandée. Vardénafil : pas plus de 5 mg par période de 24 heures. Tadalafil : <ul style="list-style-type: none"> • Pour une utilisation selon les besoins : pas plus de 10 mg toutes les 72 heures • Pour une utilisation une fois par jour : la dose ne doit pas être supérieure à 2,5 mg
CORTICOSTÉROÏDES (systémiques)		
Dexaméthasone Hydrocortisone/cortisone	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	La co-administration de Sunlenca 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.
INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	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 de l'atorvastatine n'est requise.
Pitavastatine ^{d,i,l} (dose unique de 2 mg ; administration simultanée ou 3 jours après le lénacapavir)	Pitavastatine : ASC :↔ C _{max} :↔	Aucune adaptation de la dose de pitavastatine et de rosuvastatine n'est requise.
Rosuvastatine ^{d,i,m} (dose unique de 5 mg)	Rosuvastatine : ASC :↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de digoxine est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	La prudence et la surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine sont recommandées.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam ^{d,i,n} (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; administration simultanée)	Midazolam : ASC : ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^o : ASC : ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	La prudence est recommandée lors de la co-administration du midazolam ou du triazolam avec Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (dose unique de 2,5 mg ; voie orale ; 1 jour après le lénacavir)	Midazolam : ASC : ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^o : ASC : ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique de triazolam est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	
ANTICOAGULANTS		
Anticoagulants oraux directs (AOD) Rivaroxaban Dabigatran Édoxaban	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique d'AOD est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacavir.	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 de la P-gp combinés.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole ^{a,b,p,q} (400 mg deux fois par jour/200 mg deux fois par jour)	Lénacavir : ASC : ↑ 41 % C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de lénacavir n'est requise.
Itraconazole Kétoconazole	Interaction non étudiée. La concentration plasmatique du lénacavir est susceptible d'augmenter lors de la co-administration avec l'itraconazole ou le kétoconazole.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max}	Recommandation concernant la co-administration avec Sunlenca
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H2		
Famotidine ^{a,b} (40 mg une fois par jour, 2 heures avant le lénacapavir)	Famotidine : ASC : ↑ 28 % C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de famotidine n'est requise.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol Progestatifs	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol et des progestatifs sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	Aucune adaptation de la posologie de l'éthinylestradiol et des progestatifs n'est requise.
HORMONES D’AFFIRMATION DU GENRE		
17β-estradiol Anti-androgènes Progestatif Testostérone	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter lors de la co-administration avec le lénacapavir.	Aucune adaptation de la posologie de ces hormones d'affirmation du genre n'est requise.

- a À jeun.
b Cette étude a été menée avec une dose unique de 300 mg de lénacapavir administrée par voie orale.
c Considéré comme inducteur puissant du CYP3A et inducteur de la P-gp et de l'UGT.
d Non à jeun.
e Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de l'UGT1A1 et de la P-gp.
f Considéré comme inducteur modéré du CYP3A et inducteur de la P-gp.
g Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de la P-gp.
h Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A, et inhibiteur et inducteur de la P-gp.
i Cette étude a été menée avec une dose unique de 600 mg de lénacapavir suivie d'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 avec chaque médicament co-administré.
j Considéré comme substrat de la P-gp.
k Le ténofovir alafénamide est transformé en ténofovir *in vivo*.
l Considéré comme substrat de l'OATP.
m Considéré comme substrat de la BCRP.
n Considéré comme substrat du CYP3A.
o Principal métabolite actif du midazolam.
p Considéré comme inhibiteur puissant du CYP3A.
q 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

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du lénacapavir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Sunlenca pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la femme ne requière un traitement par Sunlenca.

Allaitement

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur nourrisson.

On ne sait pas si le lénacavir est excrété dans le lait maternel. Après administration chez la rate pendant la gestation et la lactation, le lénacavir a été détecté à de faibles taux dans le plasma de jeunes rats allaités, sans effets sur ces jeunes rats allaités.

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

Sunlenca 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

L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients adultes infectés par le VIH lourdement prétraités était des nausées (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est présenté dans le tableau 3. 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 : liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence ^a	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquence indéterminée	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	nausées

a Fréquence basée sur tous les patients (Cohortes 1 et 2) dans l'étude CAPELLA (voir rubrique 5.1).

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'initiation du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

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 le patient devra être surveillé afin de détecter les signes ou les symptômes d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage de Sunlenca repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. 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 CE₅₀ et de l'indice de sélectivité (CC₅₀/CE₅₀) étaient comprises entre 30 et 190 pM et entre 140 000 et > 1 670 000, respectivement, pour le virus VIH-1 de type sauvage (WT). La CE₉₅ 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.

Dans une étude du lénacavir en association avec des représentants des principales classes d'agents antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI], inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI], inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase [INI] et inhibiteurs de protéase [IP]), des effets antiviraux synergiques ont été observés. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

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. Les variants du VIH-1 présentant une diminution > 10 fois de la sensibilité au lénacavir par rapport au virus de type sauvage ont montré une diminution de la capacité répliquative dans les lymphocytes T CD4+ et les macrophages primaires humains (respectivement 0,03 – 28 % et 1,9 – 72 % comparativement à la souche sauvage du virus).

Dans l'étude GS-US-200-4625 (« CAPELLA »), 29 % (21/72) des patients ayant été lourdement prétraités ont répondu aux critères pour les analyses de résistance jusqu'à la semaine 52 (taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé [réponse virologique sous-optimale à la semaine 4, rebond virologique ou virémie lors de la dernière visite]) et ont été analysés pour l'apparition d'une résistance au lénacavir. Des mutations de la capsidées liées au lénacavir ont été détectées chez 11,1 % (n = 8) de ces patients. La mutation de la CA M66I a été observée chez 8,3 % (n = 6) des patients, seule ou en association avec d'autres mutations de la capsidées liées à Sunlenca, notamment N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C et T107A. Un patient était porteur de la mutation de la CA K70H ainsi que T107T/N, et un patient était porteur à la fois de Q67H et de K70R dans la CA.

Les analyses phénotypiques ont indiqué que les mutations M66I et K70H étaient associées à une diminution moyenne de la sensibilité au lénacavir de 234 fois et de 265 fois, respectivement, par rapport à la souche sauvage. Le profil de résistance des mutations de la CA Q67H + K70R était associé à une réduction de 15 fois de la sensibilité au lénacavir.

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 = 24) 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 (9 fois plus élevées que l'exposition thérapeutique à Sunlenca), 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 de Sunlenca chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités présentant une multi-résistance aux médicaments reposent sur des données recueillies sur 52 semaines issues d'une étude partiellement randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, multicentrique, GS-US-200-4625 (« CAPELLA »).

CAPELLA a été menée chez 72 patients lourdement prétraités infectés par un VIH-1 résistant à plusieurs classes. Les patients devaient présenter une charge virale ≥ 400 copies/mL, une résistance documentée à au moins deux médicaments antirétroviraux appartenant à au moins 3 des 4 classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, IP et INI), et ne devaient pas être sous plus de 2 médicaments antirétroviraux entièrement actifs appartenant aux 4 classes de médicaments antirétroviraux restants à l'inclusion en raison d'une résistance, d'une intolérance, de l'accès au médicament, d'une contre-indication ou d'autres problèmes de sécurité.

L'essai comportait deux cohortes. Les patients étaient inclus dans la cohorte randomisée (Cohorte 1, n = 36) s'ils avaient présenté une baisse du taux d'ARN du VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection. Les patients étaient inclus dans la cohorte non randomisée (Cohorte 2, n = 36) s'ils avaient présenté une baisse du taux d'ARN du VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection ou après que la cohorte 1 avait atteint la taille prévue de l'échantillon. Les patients avaient reçu 600 mg, 600 mg et 300 mg de lénacavir par voie orale les jours 1, 2 et 8, respectivement, suivis de 927 mg

par voie sous-cutanée le jour 15 et de 927 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois par la suite (voir rubrique 5.2).

Dans la période de monothérapie fonctionnelle de 14 jours, les patients de la cohorte 1 ont été randomisés en aveugle selon un rapport de 2:1, pour recevoir le lénacavir ou le placebo, tout en poursuivant leur traitement en échec. Après la période de monothérapie fonctionnelle, les patients qui avaient reçu Sunlenca ont poursuivi le traitement par Sunlenca conjointement avec un TFO. Les patients qui avaient reçu le placebo pendant cette période ont initié le traitement par Sunlenca conjointement avec un TFO.

Dans la cohorte 1, la majorité des patients étaient de sexe masculin (72 %), blancs (46 %) ou noirs (46 %) et âgés de 24 à 71 ans (moyenne [ET] : 52 [11,2] ans). À l'inclusion, la charge virale médiane et les taux de CD4+ étaient respectivement de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,33 à 5,40) et de 127 cellules/mm³ (intervalle : 6 à 827). Chez la majorité (53 %) des patients, le traitement initial en échec ne comportait aucun agent entièrement actif.

Les patients de la cohorte 2 ont initié Sunlenca et un TFO le jour 1.

Dans la cohorte 2, la majorité des patients étaient de sexe masculin (78 %), blancs (36 %), noirs (31 %) ou asiatiques (33 %) et âgés de 23 à 78 ans (moyenne [ET] : 48 [13,7] ans). À l'inclusion, la charge virale médiane et les taux de CD4+ étaient respectivement de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 1,28 à 5,70) et de 195 cellules/mm³ (intervalle : 3 à 1 296). Dans la cohorte 2, le traitement initial en échec ne comportait aucun agent entièrement actif chez 31 % des patients ; il comportait 1 agent entièrement actif chez 42 % des patients et au moins 2 agents entièrement actifs chez 28 % des patients.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients dans la cohorte 1 obtenant une diminution $\geq 0,5$ log₁₀ copies/mL par rapport à l'inclusion du taux d'ARN du VIH-1 à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle. Les résultats de l'analyse du critère d'évaluation principal ont démontré la supériorité de Sunlenca par rapport au placebo, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4 : Proportion de patients obtenant une diminution de la charge virale $\geq 0,5$ log₁₀ (Cohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proportion de patients obtenant une diminution de la charge virale $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %) ; valeur p	70,8 % (34,9 % à 90,0 %) ; p < 0,0001	

Les résultats aux semaines 26 et 52 figurent dans le tableau 5 et le tableau 6.

Tableau 5 : Résultats virologiques (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et < 200 copies/mL) aux semaines 26^a et 52^b avec Sunlenca plus TFO dans l'étude CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca plus TFO (n= 36)	
	Semaine 26	Semaine 52
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	81 %	83 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 200 copies/mL	89 %	86 %
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	19 %	14 %
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL ^c	11 %	11 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 26 ou de la semaine 52	0	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient ^d	0	0
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons ^e et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ou < 200 copies/mL	0	3 %
Données manquantes dans la fenêtre, mais patients traités par le médicament de l'étude	0	0

a La fenêtre de la semaine 26 était comprise entre le jour 184 et le jour 232 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 52 était comprise entre le jour 324 et le jour 414 (inclus).

c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL ou ≥ 200 copies/mL, respectivement, dans la fenêtre de la semaine 26 ou 52 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL ou ≥ 200 copies/mL, respectivement au moment de l'interruption.

d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de temps, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

e Inclut les patients ayant interrompu pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité, p. ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Tableau 6 : Résultats virologiques (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) en fonction des covariables à l'inclusion aux semaines 26^a et 52^b avec Sunlenca plus TFO dans l'étude CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca plus TFO (n = 36)	
	Semaine 26	Semaine 52
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)		
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
Taux de CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
Profil de résistance à la classe des INI à l'inclusion		
Avec résistance aux INI	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Sans résistance aux INI	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Nombre d'agents ARV entièrement actifs dans le TFO		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Utilisation du DTG et/ou DRV dans le TFO		
Avec DTG et DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Avec DTG, sans DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Sans DTG, avec DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Sans DTG ni DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antirétroviral ; DRV = darunavir ; DTG = dolutégravir ; INI = inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase ; TFO = traitement de fond optimisé

a La fenêtre de la semaine 26 était comprise entre le jour 184 et le jour 232 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 52 était comprise entre le jour 324 et le jour 414 (inclus).

Dans la cohorte 1, aux semaines 26 et 52, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ était de 81 cellules/mm³ (intervalle : -101 à 522) et de 83 cellules/mm³ (intervalle : -194 à 467).

Dans la cohorte 2, à la semaine 26, 81 % (29/36) des patients avaient atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ était de 98 cellules/mm³ (intervalle : -103 à 459).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les expositions au lénacapavir (ASC_{tau} , C_{max} et $C_{\text{rés}}$) étaient de 29 % à 84 % plus élevées chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités que chez les patients sans infection par le VIH-1 d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Absorption

Administration orale

Le lénacapavir est absorbé après administration orale avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 4 heures après l'administration de Sunlenca. La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale du lénacapavir est faible (de 6 à 10 % 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.

Administration sous-cutanée

Le lénacapavir est complètement absorbé suite à l'administration sous-cutanée. En raison de sa libération lente depuis le site de l'administration sous-cutanée, le profil d'absorption du lénacapavir administré par voie sous-cutanée est complexe, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 84 jours après l'administration.

Paramètres pharmacocinétiques

Les expositions simulées au lénacapavir à l'état d'équilibre suite au schéma d'administration recommandé chez les patients infectés par le VIH lourdement prétraités figurent dans le tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du lénacapavir suite à l'administration orale et sous-cutanée

Paramètre Moyenne (%CV) ^a	Jours 1 et 2 : 600 mg (oral), Jour 8 : 300 mg (oral), Jour 15 : 927 mg (SC)		
	Jour 1 jusqu'au Jour 15	Jour 15 jusqu'à la fin du Mois 6	État d'équilibre
C_{max} (ng/mL)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
ASC_{tau} (h•ng/mL)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
$C_{\text{rés}}$ (ng/mL)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Coefficient de variation ; SC = sous-cutané

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

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du lénacavir était de 976 litres chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Le lénacavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,8 % environ d'après les données *in vivo*).

Biotransformation

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lénacavir radiomarqué chez des sujets 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 CYP3A4 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 du lénacavir était de 3,62 L/h chez les patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités d'après l'analyse pharmacocinétique de 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 et origine ethnique

D'après les analyses PK de population reposant sur des données obtenues lors d'études menées chez des adultes, comprenant un nombre limité de patients âgés ($n = 5$; ≥ 65 à 78 ans), aucune différence cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée concernant les expositions au lénacavir.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lénacavir 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 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Les expositions moyennes au lénacavir (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 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) par rapport aux sujets 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 lénacavir. La pharmacocinétique du lénacavir 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 lénacavir après administration orale d'une dose unique de 300 mg a été évaluée dans une étude conçue à cet effet menée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée ≥ 15 et < 30 mL/minute). Les expositions au lénacavir

étaient plus élevées (84 % et 162 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max}, respectivement) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients 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 patients 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.

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 cancérigène 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 60 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée. Une étude de cancérogénèse effectuée chez le rat sur 2 ans est en cours.

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 8 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée chez l'homme (DRH). Chez les rats et les lapins, le développement embryofœtal n'a pas été affecté par des expositions allant respectivement jusqu'à 21 et 172 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 7 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la DRH.

Le passage du lénacapavir de la mère aux rats nouveau-nés a été observé dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, mais on ne sait pas si ce passage a eu lieu par le placenta ou le lait. Par conséquent, on ne sait pas si le lénacapavir peut passer dans le placenta ou être excrété dans le lait chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Copolyvidone
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

2 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

Les comprimés de Sunlenca sont conditionnés dans des plaquettes transparentes en PVC/aluminium/carton avec sécurité enfant. La plaquette est conditionnée avec un sachet plastifié souple de déshydratant de gel de silice. Présentation de 5 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/1/22/1671/001

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

Date de première autorisation : 17 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://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

Sunlenca 464 mg solution injectable
lénacavir

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

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

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 adaptateurs pour flacon
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/1/22/1671/002

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

Sunlenca 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 DE RÉFÉRENCE-INSTRUCTIONS D'UTILISATION (SOLUTION INJECTABLE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunlenca 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

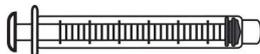
FLACON x2



ADAPTATEUR POUR FLACON x2



SERINGUE x2



AIGUILLE POUR INJECTION x2



REMARQUE : les composants sont à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

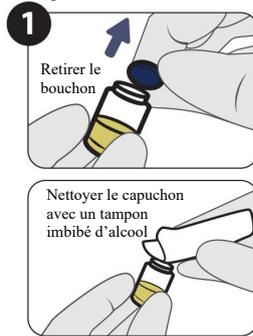
ATTENTION !

- **DEUX injections de 1,5 mL** sont requises pour une dose complète
- L'utilisation de l'**ADAPTATEUR POUR FLACON** est nécessaire

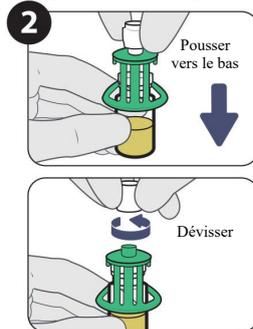
Vérifier que :

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

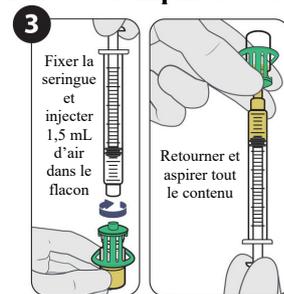
Préparer le flacon



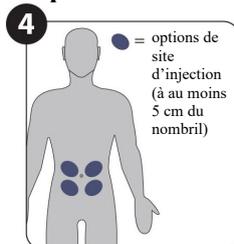
Préparer l'adaptateur pour flacon



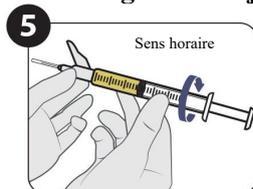
Fixer et remplir la seringue



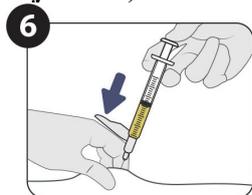
Préparer un site d'injection sur l'abdomen du patient



Fixer l'aiguille d'injection et ajuster à 1,5 mL



Injecter 1,5 mL de Sunlenca par voie sous-cutanée



Administrer la 2e injection



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE ET Pochette (COMPRIMÉ PELLICULÉ)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunlenca 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

5 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Déchirer ou utiliser des ciseaux pour couper en suivant le pointillé. [Pochette uniquement]

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/1/22/1671/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sunlenca [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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE (5 comprimés par plaquette)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunlenca 300 mg comprimés pelliculés
lénacapavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Jour 1 Prendre deux comprimés

Date: / /

Jour 2 Prendre deux comprimés

Date: / /

Jour 8 Prendre un comprimé

Date: / /

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Sunlenca 464 mg solution injectable lénacapavir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Sunlenca et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Sunlenca
3. Comment utiliser Sunlenca
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Sunlenca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sunlenca et dans quels cas est-il utilisé

Sunlenca contient la substance active lénacapavir. Il s'agit d'un médicament antirétroviral qui est un inhibiteur de la capsid.

Sunlenca est un médicament à action prolongée et il **est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux** pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 1, le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Il est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez l'adulte ayant des options thérapeutiques limitées (par exemple lorsque les autres traitements antirétroviraux ne sont pas suffisamment efficaces ou ne sont pas adaptés).

Le traitement par Sunlenca en association avec d'autres antirétroviraux réduit la quantité de VIH dans votre corps. Cela améliore le fonctionnement de votre système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) et diminue le risque de développer des maladies associées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Sunlenca

Vous ne devez pas recevoir Sunlenca

- Si vous êtes allergique au lénacapavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- 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 vous trouvez dans l'un de ces cas, **vous ne devez pas recevoir Sunlenca et prévenez immédiatement votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Sunlenca

- **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez déjà eu une maladie hépatique sévère ou si des analyses ont montré que vous avez des problèmes au foie.** Votre médecin évaluera avec précaution s'il convient de vous traiter par Sunlenca.

Pendant que vous utilisez Sunlenca

Une fois que votre traitement par Sunlenca a débuté, soyez attentif à la survenue de :

- **signes d'inflammation ou d'infection.**

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Pour plus d'informations, voir la rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels.*

Des rendez-vous réguliers sont importants

Il est important que vous **vous vous rendiez à vos rendez-vous programmés** pour recevoir votre injection de Sunlenca, pour contrôler votre infection par le VIH et pour empêcher votre maladie de s'aggraver. Si vous envisagez d'arrêter votre traitement, parlez-en à votre médecin. Si vous tardez à recevoir votre injection de Sunlenca, ou si vous arrêtez d'utiliser Sunlenca, vous devrez prendre d'autres médicaments pour traiter votre infection par le VIH et pour réduire le risque de développer une résistance virale.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Sunlenca chez les patients de moins de 18 ans n'a pas encore été étudiée, la sécurité et l'efficacité du médicament dans ce groupe d'âge ne sont donc pas connues.

Autres médicaments et Sunlenca

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

Médicaments qui ne doivent jamais être pris avec Sunlenca :

- **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 Sunlenca injection et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Informez votre médecin, en particulier si vous prenez :

- des antibiotiques contenant :
 - rifabutine
- des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions (crises), contenant :
 - oxcarbazépine ou phénobarbital
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, contenant :
 - atazanavir/cobicistat, éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou étravirine
- 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 plusieurs 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 si vous prenez l'un de ces médicaments** ou si vous commencez à prendre l'un de ces médicaments pendant le traitement par Sunlenca. N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Sunlenca est un médicament à action prolongée. Si, après avoir parlé avec votre médecin vous décidez d'arrêter votre traitement ou de changer de traitement, vous devez savoir que de faibles quantités de lénacavir (la substance active dans Sunlenca) peuvent rester dans votre corps pendant plusieurs mois après la dernière injection. Ces faibles quantités résiduelles ne devraient pas affecter les autres médicaments antirétroviraux que vous prenez par la suite pour traiter votre infection par le VIH. Certains autres médicaments peuvent toutefois être affectés par les faibles quantités de lénacavir dans votre corps si vous les prenez dans les 9 mois après votre dernière injection de Sunlenca. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin si vous pouvez prendre ces médicaments en toute sécurité après avoir arrêté le traitement par Sunlenca.

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 ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Par mesure de précaution, vous devez éviter d'utiliser Sunlenca pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes qui sont positives pour le VIH car l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, **vous devez en parler avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Sunlenca 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 Sunlenca est-il administré

Sunlenca est **utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux** pour traiter l'infection par le VIH. Votre médecin vous conseillera sur les autres médicaments que vous devez prendre pour traiter votre infection par le VIH, et quand vous devez les prendre.

Votre traitement par Sunlenca débute avec les comprimés que vous prenez par voie orale, suivis des injections administrées par votre médecin ou infirmier/ère, comme décrit ci-dessous.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre les comprimés. Il vous indiquera quand commencer à prendre vos comprimés et la date de votre rendez-vous pour les premières injections.

Jour 1 de traitement :

- Deux comprimés pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Jour 2 de traitement :

- Deux comprimés pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Jour 8 de traitement :

- Un comprimé pris par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Jour 15 de traitement :

- Deux injections dans votre abdomen (ventre) administrées en même temps par votre médecin ou infirmier/ère.

Tous les 6 mois :

- Deux injections dans votre abdomen administrées en même temps par votre médecin ou infirmier/ère.

Si vous recevez plus de Sunlenca 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 d'utiliser Sunlenca injection

- Il est important que vous vous **rendiez à vos rendez-vous programmés tous les 6 mois** pour recevoir vos injections de Sunlenca. Cela vous aidera à contrôler votre infection par le VIH et à stopper l'aggravation de votre maladie.
- Si vous pensez ne pas pouvoir vous rendre à un rendez-vous pour recevoir vos injections, appelez votre médecin dès que possible pour discuter de vos options de traitement.

Si vous oubliez ou vomissez les comprimés, consultez la notice de Sunlenca comprimés.

Si vous arrêtez de recevoir Sunlenca

N'arrêtez pas de recevoir Sunlenca sans en parler avec votre médecin. Continuez à recevoir vos injections de Sunlenca tant que votre médecin vous le recommande. L'arrêt de Sunlenca pourrait gravement affecter l'efficacité de traitements futurs contre le VIH.

→ **Informez votre médecin si vous souhaitez arrêter de recevoir des injections de Sunlenca.**

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 graves éventuels : parlez-en immédiatement à votre médecin

- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients ayant atteint un stade avancé de l'infection par le VIH (SIDA) et ayant des antécédents d'infections opportunistes (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Il semble que ces symptômes puissent être dus à une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui existaient peut-être, mais qui ne causaient aucun symptôme manifeste.
- **Des maladies auto-immunes**, au cours desquelles le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme, peuvent également apparaître après avoir commencé à prendre des médicaments pour votre infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Soyez attentif aux éventuels symptômes d'une infection ou d'autres symptômes, tels que :
 - faiblesse musculaire ;
 - faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc ;
 - palpitations, tremblements ou hyperactivité.

→ Si vous présentez ces symptômes ou d'autres symptômes d'inflammation ou d'infection, **consultez immédiatement un médecin.**

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- **Réactions au site d'injection de Sunlenca.**
Les symptômes peuvent inclure :
 - douleur et gêne ;
 - une tuméfaction ou boursouffure ferme ;
 - réaction inflammatoire telle que rougeur, démangeaisons et gonflement.

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- envie de vomir (nausées).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. 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 Sunlenca

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 Sunlenca

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 Sunlenca et contenu de l'emballage extérieur

Sunlenca solution injectable est une solution limpide, de couleur jaune à brune sans particules visibles. Sunlenca est présenté en deux flacons en verre, chacun contenant 1,5 ml de solution injectable. Ces flacons sont inclus dans un kit d'administration contenant également 2 adaptateurs pour flacon (un dispositif qui permettra à votre médecin ou infirmier/ère d'aspirer Sunlenca du flacon), 2 aiguilles jetables et 2 aiguilles pour 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 Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

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

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

Ireland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

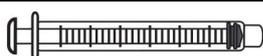
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

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

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé uniquement :

Instructions d'utilisation-Sunlenca 464 mg solution injectable

Votre boîte contient

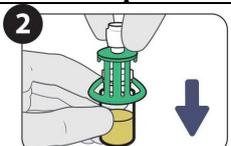
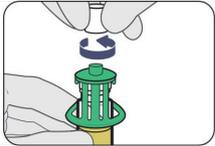
2 flacons	
2 adaptateurs pour flacon	
2 seringues	
2 aiguilles pour injection	

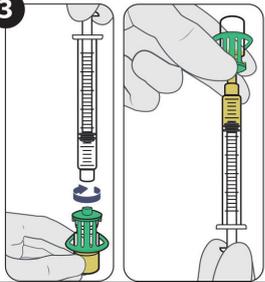
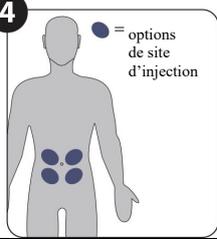
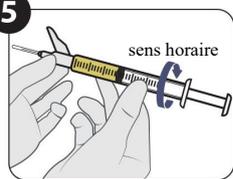
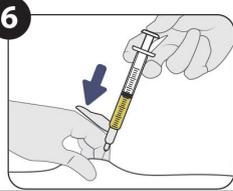
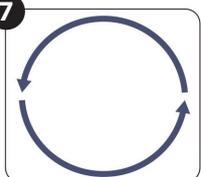
Tous les composants sont à usage unique.

Une dose complète requiert **deux injections de 1,5 mL**. L'utilisation de l'**adaptateur pour flacon** est nécessaire.

Vérifier que :

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

1. Préparer le flacon	
	Retirer le bouchon.
	Nettoyer le capuchon avec un tampon imbibé d'alcool.
2. Préparer l'adaptateur pour flacon	
	Pousser vers le bas.
	Dévisser.

<p>3. Fixer et remplir la seringue</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fixer la seringue et injecter 1,5 mL d'air dans le flacon. • Retourner et aspirer tout le contenu.
<p>4. Préparer un site d'injection sur l'abdomen du patient</p> 	<p>Options de site d'injection (à au moins 5 cm du nombril)</p>
<p>5. Monter l'aiguille sur la seringue</p> 	<p>Fixer l'aiguille d'injection et ajuster à 1,5 mL</p>
<p>6. Injecter la dose</p> 	<p>Injecter 1,5 mL de Sunlenca par voie sous-cutanée</p>
<p>7. Administrer la 2e injection</p> 	<p>Répéter les étapes pour la 2e injection sur un nouveau site d'injection.</p>

Notice : Information du patient

Sunlenca 300 mg comprimés pelliculés lénacavir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Sunlenca et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sunlenca
3. Comment prendre Sunlenca
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Sunlenca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sunlenca et dans quels cas est-il utilisé

Sunlenca contient la substance active lénacavir. Il s'agit d'un médicament antirétroviral qui est un inhibiteur de la capsidase.

Sunlenca est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 1, le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Il est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez l'adulte ayant des options thérapeutiques limitées (par exemple lorsque les autres traitements antirétroviraux ne sont pas suffisamment efficaces ou ne sont pas adaptés).

Le traitement par Sunlenca en association avec d'autres antirétroviraux réduit la quantité de VIH dans votre corps. Cela améliore le fonctionnement de votre système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) et diminue le risque de développer des maladies associées à l'infection par le VIH.

Votre médecin vous indiquera de prendre les comprimés de Sunlenca avant de recevoir les injections de Sunlenca pour la première fois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sunlenca

Ne prenez jamais Sunlenca

- Si vous êtes allergique au lénacavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- 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 vous trouvez dans l'un de ces cas, **ne prenez pas Sunlenca et prévenez immédiatement votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sunlenca

- **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez déjà eu une maladie hépatique sévère ou si des analyses ont montré que vous avez des problèmes au foie.** Votre médecin évaluera avec précaution s'il convient de vous traiter par Sunlenca.

Pendant que vous utilisez Sunlenca

Une fois que votre traitement par Sunlenca a débuté, soyez attentif à la survenue de :

- **signes d'inflammation ou d'infection.**

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement 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 aux enfants âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Sunlenca chez les patients de moins de 18 ans n'a pas encore été étudiée, la sécurité et l'efficacité du médicament dans ce groupe d'âge ne sont donc pas connues.

Autres médicaments et Sunlenca

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

Médicaments qui ne doivent jamais être pris avec Sunlenca :

- **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 Sunlenca et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Informez votre médecin, en particulier si vous prenez :

- des antibiotiques contenant :
 - rifabutine
- des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions (crises), contenant :

- oxcarbazépine ou phénobarbital
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, contenant :
 - atazanavir/cobicistat, éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou étravirine
- 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 plusieurs 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 si vous prenez l'un de ces médicaments** ou si vous commencez à prendre l'un de ces médicaments pendant le traitement par Sunlenca. N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

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 ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Par mesure de précaution, vous devez éviter d'utiliser Sunlenca pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes qui sont positives pour le VIH car l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, **vous devez en parler avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Sunlenca 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 Sunlenca

Sunlenca est **utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux** pour traiter l'infection par le VIH. Votre médecin vous conseillera sur les autres médicaments que vous devez prendre pour traiter votre infection par le VIH, et quand vous devez les prendre.

Votre traitement par Sunlenca débute avec les comprimés à prendre par voie orale, suivis des injections administrées par votre médecin ou infirmier/ère, comme décrit ci-dessous.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre les comprimés. Il vous indiquera quand commencer à prendre vos comprimés et la date de votre rendez-vous pour les premières injections.

Jour 1 de traitement :

- Deux comprimés pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Jour 2 de traitement :

- Deux comprimés pris par voie orale. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Jour 8 de traitement :

- Un comprimé pris par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Jour 15 de traitement :

- Deux injections dans votre abdomen (ventre) administrées en même temps par votre médecin ou infirmier/ère.

Tous les 6 mois :

- Deux injections dans votre abdomen administrées en même temps par votre médecin ou infirmier/ère.

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

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien pour demander conseil. Si vous avez pris plus que la dose recommandée de Sunlenca, 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 Sunlenca comprimés.

Si vous oubliez de prendre vos comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

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

Si vous oubliez d'utiliser Sunlenca injection

- Il est important que vous vous rendiez à **vos rendez-vous programmés tous les 6 mois** pour recevoir vos injections de Sunlenca. Cela vous aidera à contrôler votre infection par le VIH et à stopper l'aggravation de votre maladie.
- Si vous pensez ne pas pouvoir vous rendre à un rendez-vous pour recevoir vos injections, appelez votre médecin dès que possible pour discuter de vos options de traitement.

N'arrêtez pas de prendre Sunlenca

N'arrêtez pas de prendre Sunlenca comprimés sans en parler avec votre médecin. L'arrêt de Sunlenca pourrait gravement affecter l'efficacité de traitements futurs contre 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 graves éventuels : parlez-en immédiatement à votre médecin

- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients ayant atteint un stade avancé de l'infection par le VIH (SIDA) et ayant des antécédents d'infections opportunistes (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Il semble que ces symptômes puissent être dus à une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui existaient peut-être, mais qui ne causaient aucun symptôme manifeste.
- **Des maladies auto-immunes**, au cours desquelles le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme, peuvent également apparaître après avoir commencé à prendre des médicaments pour votre infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Soyez attentif aux éventuels symptômes d'une infection ou d'autres symptômes, tels que :
 - faiblesse musculaire ;
 - faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc ;
 - palpitations, tremblements ou hyperactivité.

→ Si vous présentez ces symptômes ou d'autres symptômes d'inflammation ou d'infection, **consultez immédiatement un médecin.**

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- **envie de vomir** (nausées)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Sunlenca

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 la plaquette 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 Sunlenca

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

Les autres composants sont

Noyau

Mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), copovidone, stéarate de magnésium (E572), poloxamère (voir rubrique 2, *Sunlenca 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 Sunlenca et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Sunlenca sont des comprimés pelliculés en forme de bâtonnet, de couleur beige, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 62L » sur l'autre face. Sunlenca est présenté en plaquette de 5 comprimés entourée par une plaquette thermosoudée. La plaquette est placée à l'intérieur d'une pochette en aluminium. La pochette en aluminium contient un déshydratant de gel de silice qui doit être conservé dans la pochette en aluminium pour protéger vos comprimés. Le gel de silice est contenu dans un sachet distinct ou une cartouche 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

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

Lietuva

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

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

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

Ireland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

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