

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 464 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosishætteglas indeholder lenacapavirnatrium svarende til 463,5 mg lenacapavir i 1,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).
Klar, gul til brunlig opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Injektion med Sunlenca er, i kombination med andre antiretrovirale stoffer, indiceret til behandling af voksne med multiresistent hiv 1-infektion, for hvem det ellers ikke er muligt at sammensætte et suppresserende antiviralt regime (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ordineres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Hver injektion skal administreres af sundhedspersonale.

Inden lenacapavir påbegyndes, skal sundhedspersonalet omhyggeligt vælge patienter, der accepterer den nødvendige injektionsplan, og informere patienterne om vigtigheden af at overholde de planlagte doseringsbesøg for at hjælpe med at opretholde virussuppression og reducere risikoen for virusforværring og mulig resistensudvikling forbundet med glemte doser. Desuden skal sundhedspersonalet informere patienterne om vigtigheden af at overholde et optimeret baggrundsregime (OBR) for yderligere at reducere risikoen for virusforværring og mulig resistensudvikling.

Hvis Sunlenca seponeres, er det vigtigt at påbegynde et alternativt, fuldt suppresserende antiretroviralt regime, hvor muligt, inden for 28 uger efter den sidste injektion med Sunlenca (se pkt. 4.4).

Dosering

Opstart

På behandlingsdag 1 og 2 er den anbefalede dosis Sunlenca 600 mg om dagen taget oralt. På behandlingsdag 8 er den anbefalede dosis 300 mg taget oralt. På behandlingsdag 15 er den anbefalede dosis 927 mg administreret som subkutan injektion.

Orale tabletter kan tages med eller uden mad (se produktresuméet for Sunlenca tabletter).

Vedligeholdelse

Den anbefalede dosis er 927 mg Sunlenca administreret som subkutan injektion en gang hver 6. måned (26 uger) fra datoen for den sidste injektion (+/- 2 uger).

Tabel 1: Anbefalet behandlingsregime for Sunlenca: Doseringsplan for opstart og vedligeholdelse

Behandlingstidspunkt	
Dosis Sunlenca: Opstart	
Dag 1	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 8	300 mg oralt (1 x 300 mg tablet)
Dag 15	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^a)
Dosis Sunlenca: Vedligeholdelse	
Hver 6. måned (26 uger) ^b +/- 2 uger	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^a)

a To injektioner, hver på et separat sted i maven.

b Fra datoen for den sidste injektion.

Glemte dosis

Hvis der under vedligeholdelsesperioden er gået mere end 28 uger siden den sidste injektion, og hvis det er klinisk relevant at fortsætte behandling med Sunlenca, skal regimet genstartes fra dag 1 (se tabel 1).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/min). Sunlenca er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min eller som får nyresubstitutionsterapi) (se pkt. 5.2). Sunlenca skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Sunlenca er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2). Derfor skal Sunlenca anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Sunlenca's sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Injektioner med Sunlenca skal administreres i maven (to injektioner, hver på et separat sted) af en sundhedsperson (se pkt. 6.6). For anvisninger til klargøring og administration se brugsanvisningen i indlægssedlen. Brugsanvisningen findes også som et kort i injektionssættet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 såsom:

- antimykobakterielle midler: Rifampicin
- antikonvulsiva: Carbamazepin, phenytoin
- naturlægemidler: Perikon (*hypericum perforatum*)

(Se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for resistens efter seponering af behandling

Hvis Sunlenca seponeres, er det vigtigt at påbegynde et alternativt, fuldt suppresserende antiretroviralt regime, hvor muligt, inden for 28 uger efter den sidste injektion med Sunlenca, for at minimere risikoen for udvikling af viral resistens.

Hvis der er formodning om virologisk svigt, skal der skiftes til et alternativt regime, hvor muligt.

Anvendelse af andre lægemidler efter seponering af lenacapavir

Hvis Sunlenca seponeres, kan restkoncentrationer af lenacapavir forblive i det systemiske kredsløb hos patienter i længere perioder. Disse koncentrationer kan påvirke eksponeringerne af andre lægemidler (dvs. følsomme CYP3A-substrater), der påbegyndes inden for 9 måneder efter den sidste subkutane dosis Sunlenca (se pkt. 4.5). Disse koncentrationer forventes ikke at påvirke eksponeringerne for andre antiretrovirale midler, der påbegyndes, efter Sunlenca er seponeret.

Immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af kombinations-antiretroviral terapi (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreaktivering. Den rapporterede tidsperiode, før sådanne opstår, er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter skal informeres om, at Sunlenca eller anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer forbundet med hiv-infektion. Derfor skal patienterne forblive under tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af hiv-associerede sygdomme.

Samtidig administration af andre lægemidler

Samtidig administration med lægemidler, der er moderate induktorer af CYP3A og P-gp (f.eks. efavirenz) frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med lægemidler, der er stærke inhibitorer af CYP3A, p-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 baner), såsom atazanavir/cobicistat, frarådes (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lenacapavirs farmakokinetik

Lenacapavir er et substrat for CYP3A, P-gp og UGT1A1. Stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1, såsom rifampicin, kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir i betydelig grad, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og resistensudvikling. Derfor er samtidig administration kontraindiceret (se pkt. 4.3). Moderate induktorer af CYP3A og P-gp, såsom efavirenz, kan også reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir i betydelig grad. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 baner), såsom atazanavir/cobicistat, kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir betydeligt. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke CYP3A4-inhibitorer alene (f.eks. voriconazol) eller stærke inhibitorer af CYP3A4 og P-gp sammen (f.eks. cobicistat) medfører ikke en klinisk relevant stigning i lenacapavir-eksponeringer.

Lenacapavirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lenacapavir er en moderat inhibitor af CYP3A. Der skal udvises forsigtighed, hvis Sunlenca administreres samtidig med et følsomt CYP3A-substrat med et snævert terapeutisk indeks. Lenacapavir er ikke en klinisk relevant inhibitor af P-gp og BCRP og er ikke inhibitor af OATP.

Tabel 2: Interaktioner mellem Sunlenca og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af rifabutin kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Samtidig administration af carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin med lenacapavir kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva bør overvejes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af perikon kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIRETROVIRALE STOFFER		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir	
Tenofovirafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Dosisjustering af tenofovirafenamid er ikke nødvendig.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med Sunlenca.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
FOSFODIESTERASE-5-(PDE-5)-INHIBITØRER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt. PDE-5-inhibitorers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Brug af PDE-5-inhibitorer til pulmonal arteriel hypertension: Samtidig administration med tadalafil frarådes. Brug af PDE-5-inhibitorer til erektil dysfunktion: Sildenafil: En startdosis på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mere end 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> Til brug efter behov: Ikke mere end 10 mg hver 72. time Til brug en gang dagligt: Dosis må ikke overstige 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDER (systemiske)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interaktion er ikke undersøgt. Kortikosteroiders plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Samtidig administration af Sunlenca med kortikosteroider, hvis eksponering øges væsentligt af CYP3A-inhibitorer, kan øge risikoen for Cushings syndrom og binyresuppression. Begynd med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres.
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITØRER		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Begynd lovastatin og simvastatin med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Dosisjustering af atorvastatin er ikke nødvendig.
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg enkeltdosis; samtidig eller 3 dage efter lenacapavir)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af pitavastatin og rosuvastatin er ikke nødvendig.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeltdosis)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion er ikke undersøgt. Digoxins plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, og monitorering af digoxins behandlingskoncentration anbefales.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdosis; oral; samtidig administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsigtighed er påkrævet, når midazolam eller triazolam administreres samtidig med Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdosis; oral; 1 dag efter lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion er ikke undersøgt. Triazolams plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt. DOAK'ers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	På grund af den potentielle blødningsrisiko kan justering af DOAK være nødvendig. Se produktresuméet for det pågældende DOAK for yderligere oplysninger om anvendelse i kombination med kombinerede moderate CYP3A- og P-gp-inhibitorer.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg to gange dagligt/200 mg to gange dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Itraconazol Ketoconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Lenacapavirs plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med itraconazol eller ketoconazol.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang dagligt, 2 timer før lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af famotidin er ikke nødvendig.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestiner	Interaktion er ikke undersøgt. Ethinylestradiols og progestiners plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Dosisjustering af ethinylestradiol og progestiner er ikke nødvendig.
KØNSBEKRÆFTENDE HORMONER		
17β-estradiol Antiandrogener Progestogen Testosteron	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Dosisjustering af disse kønsbekræftende hormoner er ikke nødvendig.

- a Fastede.
- b Dette studie blev udført med lenacapavir 300 mg enkeltdosis administreret oralt.
- c Evalueret som en stærk induktor af CYP3A og en induktor af P-gp og UGT.
- d Efter mad.
- e Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A og en inhibitor af UGT1A1 og P-gp.
- f Evalueret som en moderat induktor af CYP3A og en induktor af P-gp.
- g Evalueret som en stærk induktor af CYP3A og en inhibitor af P-gp.
- h Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A og en inhibitor og induktor af P-gp.
- i Dette studie blev udført med lenacapavir 600 mg enkeltdosis efter et startregime på 600 mg to gange dagligt i 2 dage. Enkelte 600 mg doser lenacapavir blev administreret med hvert lægemiddel, der blev administreret samtidig.
- j Evalueret som et P-gp-substrat.
- k Tenofovirafenenamid konverteres til tenofovir *in vivo*.
- l Evalueret som et OATP-substrat.
- m Evalueret som et BCRP-substrat.
- n Evalueret som et CYP3A-substrat.
- o Vigtig aktiv metabolit af midazolam.
- p Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A.
- q Dette studie blev udført med voriconazol 400 mg støddosis to gange dagligt i en dag, efterfulgt af 200 mg vedligeholdelsesdosis to gange dagligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af lenacapavir til gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes anvendelsen af Sunlenca under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Sunlenca.

Amning

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Det er ukendt, om lenacapavir udskilles i human mælk. Efter administration til rotter under drægtighed og diegivning blev der fundet lave koncentrationer af lenacapavir i plasma hos diende rotteunger. Dette var uden virkninger på de diende unger.

Fertilitet

Der er ingen data om lenacapavirs virkning på den mandlige eller kvindelige fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen virkninger af lenacapavir på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sunlenca forventes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos meget behandlingserfarne voksne patienter med hiv var reaktioner på injektionsstedet (63 %) og kvalme (4 %).

Bivirkninger i tabelform

En liste over bivirkninger i tabelform er angivet i tabel 3. Hyppighed er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed ^a	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke kendt	immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	kvalme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Meget almindelig	reaktion på injektionsstedet ^b

a Hyppighed baseret på alle patienter (kohorte 1 og 2) i CAPELLA (se pkt. 5.1).

b Omfatter hævelse på injektionsstedet, smerter, knude, erytem, induration, pruritus, blodudtrædning, ubehag, udfyldning, hæmatom, ødem og sår.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode, før sådanne opstår, er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Lokal reaktion på injektionsstedet

De fleste patienter havde reaktioner på injektionsstedet, der var lette (grad 1, 42 %) eller moderate (grad 2, 18 %). Tre procent af patienterne havde alvorlige (grad 3) reaktioner på injektionsstedet, der blev bedre inden for 1 til 8 dage. Ingen patienter havde reaktioner på injektionsstedet af grad 4. Den mediane varighed af alle reaktioner på injektionsstedet, eksklusive knuder og indurationer, var 6 dage. Den mediane varighed af knuder og indurationer var hhv. 180 og 118 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Sunlenca består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Da lenacapavir er meget proteinbundet, er det usandsynligt, at det bliver fjernet af dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31.

Virkningsmekanisme

Lenacapavir er en selektiv flertrinsinhibitor af hiv 1-kapsidfunktionen, der direkte binder til berøringsfladen mellem kapsidprotein (CA)-underenheder. Lenacapavir er inhibitor af hiv 1-replikation ved at forstyrre flere forskellige stadier af virussens livscyklus, herunder kapsidmedieret optagelse i kernen af hiv 1 proviralt DNA (ved at blokere nukleare importproteiners binding til kapsid), virussamling og -frigivelse (ved at forstyrre gag-/gag-pol-funktionen, hvilket reducerer produktionen af CA-underenheder) og kapsidkernedannelse (ved at forstyrre raten af kapsid-underenhedsassociation, hvilket fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af lenacapavir mod laboratorie- og kliniske isolater af hiv 1 blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀ og selektivitets- (CC₅₀/EC₅₀) værdierne var i intervallet fra hhv. 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000 for vildtype (WT) hiv 1-virus. Den proteinjusterede EC₉₅ af lenacapavir over for vildtype hiv 1-virus var 4 nM (3,87 ng pr. ml) i MT-4 T-cellelinjen.

I et studie af lenacapavir i kombination med midler fra hovedklassen af antivirale stoffer (nukleosid-revers transkriptaseinhibitorer [NRTI], non-nukleosid revers transkriptaseinhibitorer [NNRTI], integrasestrenghtransferinhibitorer [INSTI] og proteaseinhibitorer [PI]) blev der observeret synergistisk antiviral virkning. Der blev ikke observeret antagonisme for disse kombinationer.

Lenacapavir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupper (M, N, O), herunder undertype A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir var 15 til 25 gange mindre aktiv mod hiv 2-isolater i forhold til hiv 1.

Resistens

I cellekultur

Hiv 1-varianter med reduceret følsomhed over for lenacapavir er blevet udvalgt i cellekultur. In vitro-resistensudvælgelse med lenacapavir identificerede 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i dobbeltkombination. Fænotypisk følsomhed over for lenacapavir blev reduceret 4 til > 3.226 gange i forhold til WT-virus. Hiv 1-varianter med > 10 gange reduktion i følsomhed over for lenacapavir sammenlignet med WT-virus viste formindsket replikationskapacitet i primær human CD4+ T-lymfocytter og makrofager (hhv. 0,03 - 28 % og 1,9 - 72 % af WT-virus).

I GS-US-200-4625 ('CAPELLA') opfyldte 29 % (21/72) meget behandlingserfarne patienter kriterierne for resistensanalyse i løbet af uge 52 (hiv 1-RNA \geq 50 kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt [suboptimalt virologisk respons ved uge 4, virologisk forværring eller viræmi ved sidste besøg]) og blev analyseret for lenacapavir-associeret mutationsfremkomst. Lenacapavir-associerede kapsidmutationer blev fundet hos 11,1 % (n = 8) af disse patienter. M66I CA-mutationen blev observeret hos 8,3 % (n = 6) af patienterne, alene eller i kombination med andre Sunlenca-associerede kapsidmutationer, herunder N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C og T107A. En patient havde en K70H CA-mutationsfremkomst sammen med T107T/N, og en patient havde fremkomst af både Q67H og K70R i CA.

Fænotypeanalyser indikerede, at M66I- og K70H-mutationer var associeret med et gennemsnitligt fald i følsomhed over for lenacapavir på hhv. 234 og 265 gange sammenlignet med WT. Q67H + K70R CA-resistensmønstret var associeret med et 15 gange fald i følsomhed over for lenacapavir.

Krydsresistens

Lenacapavirs *in vitro* antivirale aktivitet blev bestemt overfor et bredt spektrum af hiv 1 målrettede mutanter og patientafledte hiv 1-isolater med resistens over for 4 hovedklasser af antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; n = 58) samt over for vira, der er resistente over for modningsinhibitorer (n = 24), og over for vira, der er resistente over for indgangsinhibitorer (EI)

(fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse data indikerer, at lenacapavir forbliver fuldt aktiv mod alle testede varianter og dermed ikke udviser en overlappende resistensprofil. Lenacapavirs antivirale aktivitet i patientisolater var desuden upåvirket af naturligt forekommende gag-polymorfiers tilstedeværelse.

Virkning på elektrokardiogram

I et grundigt parallel design QT/QTc-studie havde lenacapavir ingen klinisk relevant virkning på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutisk eksponering for lenacapavir (9 gange højere end den terapeutiske eksponering for Sunlenca) var den forventede gennemsnitlige (øvre 90 % konfidensinterval) stigning i QTcF-interval 2,6 (4,8) msec, og der var ingen forbindelse ($p = 0,36$) mellem observerede lenacapavir-plasmakoncentrationer og ændring i QTcF.

Kliniske data

Sunlencas virkning og sikkerhed hos hiv 1-inficerede, meget behandlingserfarne patienter med multiresistens er baseret på 52 ugers data fra et delvist randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, multicenter studie, GS-US-200-4625 ('CAPELLA').

CAPELLA blev udført med 72 meget behandlingserfarne patienter med multiresistent hiv 1. Patienterne skulle have en virusmængde ≥ 400 kopier/ml, dokumenteret resistens over for mindst to antiretrovirale lægemidler fra hver af mindst 3 ud af de 4 klasser antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, PI og INSTI), og skulle ikke have mere end 2 fuldt aktive antiretrovirale lægemidler fra de 4 klasser antiretrovirale lægemidler tilbage ved *baseline* på grund af resistens, intolerans, lægemiddeltilgængelighed, kontraindikation eller andre sikkerhedsbekymringer.

Forsøget bestod af to kohorter. Patienterne deltog i den randomiserede kohorte (kohorte 1, n = 36), hvis de havde et $< 0,5 \log_{10}$ fald i hiv 1-RNA sammenlignet med screeningsbesøget. Patienterne deltog i den ikke-randomiserede kohorte (kohorte 2, n = 36), hvis de havde et $\geq 0,5 \log_{10}$ fald i hiv 1-RNA sammenlignet med screeningsbesøget, eller efter kohorte 1 nåede sin planlagte prøvestørrelse. Patienterne fik administreret 600 mg, 600 mg og 300 mg lenacapavir oralt på hhv. dag 1, 2 og 8 efterfulgt af 927 mg subkutant på dag 15 og 927 mg subkutant hver 6. måned derefter (se pkt. 5.2).

I den 14 dages funktionelle monoterapiperiode blev patienterne i kohorte 1 blindet randomiserede i forholdet 2:1 til at få enten lenacapavir eller placebo, mens de fortsatte det svigtende regime. Efter den funktionelle monoterapiperiode fortsatte patienterne, der havde fået Sunlenca, med Sunlenca sammen med en OBR. Patienter, der havde fået placebo i denne periode, påbegyndte behandling med Sunlenca sammen med en OBR.

Størstedelen af patienterne i kohorte 1 var mænd (72 %), hvide (46 %) eller sorte (46 %) og mellem 24 og 71 år (gennemsnit [SD]: 52 [11,2] år). Den mediane virusmængde og CD4+-celletal ved *baseline* var hhv. $4,5 \log_{10}$ kopier/ml (interval 2,33 til 5,40) og 127 celler/mm^3 (interval 6 til 827). Størstedelen (53 %) af patienterne havde ingen fuldt aktive stoffer i deres første svigtende regime.

Patienterne i kohorte 2 påbegyndte Sunlenca og en OBR på dag 1.

Størstedelen af patienterne i kohorte 2 var mænd (78 %), hvide (36 %), sorte (31 %) eller asiater (33 %) og mellem 23 og 78 år (gennemsnit [SD]: 48 [13,7] år). Den mediane virusmængde og CD4+-celletal ved *baseline* var hhv. $4,5 \log_{10}$ kopier/ml (interval 1,28 til 5,70) og 195 celler/mm^3 (interval 3 til 1296). I kohorte 2 havde 31 % af patienter ingen fuldt aktive stoffer, 42 % havde 1 fuldt aktivt stof, og 28 % havde 2 eller flere fuldt aktive stoffer i deres første svigtende regime.

Det primære endepunkt for undersøgelse af effekt var andelen af patienterne i kohorte 1, der opnåede $\geq 0,5 \log_{10}$ kopier/ml reduktion fra *baseline* i hiv 1-RNA ved slutningen af den funktionelle monoterapiperiode. Resultaterne af den primære endepunktsanalyse påviste Sunlencas overlegenhed sammenlignet med placebo som vist i tabel 4.

Tabel 4: Andel af patienter, der opnåede en $\geq 0,5 \log_{10}$ reduktion af virusmængden (kohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andel af patienter, der opnåede en $\geq 0,5 \log_{10}$ reduktion af virusmængden	87,5 %	16,7 %
Behandlingsforskel (95 % CI); p-værdi	70,8 % (34,9 % til 90,0 %); p < 0,0001	

Resultaterne i uge 26 og 52 er angivet i tabel 5 og tabel 6.

Tabel 5: Virologiske resultater (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml og < 200 kopier/ml) ved uge 26^a og 52^b med Sunlenca plus OBR i CAPELLA-forsøget (kohorte 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Uge 26	Uge 52
Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	81 %	83 %
Hiv 1-RNA < 200 kopier/ml	89 %	86 %
Hiv 1-RNA \geq 50 kopier/ml^c	19 %	14 %
Hiv 1-RNA \geq 200 kopier/ml^c	11 %	11 %
Ingen virologiske data ved uge 26- eller uge 52-vinduet	0	3 %
Stoppede forsøgslægemiddel pga. bivirkning eller død ^d	0	0
Stoppede forsøgslægemiddel pga. andre årsager ^e og sidst tilgængelige hiv 1-RNA < 50 kopier/ml eller < 200 kopier/ml	0	3 %
Manglende data i løbet af vinduet men får forsøgslægemiddel	0	0

a Uge 26-vinduet var mellem dag 184 og 232 (begge inklusive)

b Uge 52-vinduet var mellem dag 324 og 414 (begge inklusive)

c Omfatter patienter, der havde hhv. ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml ved uge 26- eller 52-vinduet, patienter, der stoppede tidligt på grund af manglende eller ophørt virkning, patienter, der stoppede af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller ophørt virkning og på seponeringstidspunktet havde en virusværdi på hhv. ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml.

d Omfatter patienter, der stoppede på grund af bivirkning eller død på et tidspunkt fra dag 1 til og med tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandling i løbet af det specificerede vindue.

e Omfatter patienter, der stoppede af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller ophørt virkning f.eks. tilbagetrukket samtykke, tabt til opfølgning osv.

Tabel 6: Virologiske resultater (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml efter kovarianter ved *baseline* ved uge 26^a og 52^b med Sunlenca plus OBR i CAPELLA-forsøget (kohorte 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Uge 26	Uge 52
Plasmavirusmængde ved <i>baseline</i> (kopier/ml)		
≤ 100.000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100.000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ ved <i>baseline</i> (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
INSTI-resistensprofil ved <i>baseline</i>		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Uden INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antal helt aktive ARV-stoffer i OBR		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Anvendelse af DTG og/eller DRV i OBR		
Med DTG og DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG, uden DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Uden DTG, med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Uden DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviralt stof; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrasestrengtransferinhibitor; OBR = optimeret baggrundsregime

a Uge 26-vinduet var mellem dag 184 og 232 (begge inklusive)

b Uge 52-vinduet var mellem dag 324 og 414 (begge inklusive)

I kohorte 1 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celleantal i uge 26 og 52 81 celler/mm³ (interval: -101 til 522) og 83 celler/mm³ (interval: -194 til 467).

I kohorte 2 havde 81 % (29/36) af patienterne opnået hiv 1-RNA < 50 kopier/ml i uge 26, og den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celleantal var 98 celler/mm³ (interval: -103 til 459).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sunlenca i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lenacapavir-eksponeringer (AUC_{tau}, C_{max} og C_{trough}) var 29 % til 84 % højere hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion sammenlignet med forsøgspersoner uden hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Absorption

Subkutan administration

Lenacapavir absorberes fuldstændigt efter subkutan administration. På grund af den langsomme frigivelse fra injektionsstedet er absorberingsprofilen for subkutan administreret lenacapavir kompleks, hvor peak-plasma-koncentrationer forekommer 84 dage efter dosering.

Oral administration

Lenacapavir absorberes efter oral administration, hvor peak-plasma-koncentrationer forekommer ca. 4 timer efter administration af Sunlenca. Absolut biotilgængelighed efter oral administration af lenacapavir er lav (ca. 6 til 10 %). Lenacapavir er substrat for P-gp.

Lenacapavir AUC, C_{max} og T_{max} var sammenlignelige efter administration af et måltid med lavt fedtindhold (~400 kcal, 25 % fedt) eller højt fedtindhold (~1000 kcal, 50 % fedt) i forhold til fastende tilstand. Oral lenacapavir kan administreres uden hensyn til fødeindtagelse.

Farmakokinetiske parametre

Simuleret *steady-state*-eksponering for lenacapavir efter anbefalet dosisregime hos meget behandlingserfarne patienter med hiv er angivet i tabel 7

Tabel 7: Lenacapavirs farmakokinetiske parametre efter oral og subkutan administration

Parameter Gennemsnit (% CV) ^a	Dag 1 og 2: 600 mg (oral), Dag 8: 300 mg (oral), Dag 15: 927 mg (SC)		
	Dag 1 til Dag 15	Dag 15 til slutningen på måned 6	Steady-state
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variationskoefficient, SC = subkutan

a Simuleret eksponering med populations-PK-analyse.

Fordeling

Lenacapavirs *steady-state*-fordelingsvolumen var 976 liter hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Lenacapavir er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 99,8 %, baseret på *in vivo*-data).

Biotransformation

Efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket lenacapavir hos raske forsøgspersoner blev 76 % af den samlede radioaktivitet genvundet i fæces og < 1 % i urin. Uændret lenacapavir var den dominerende del i plasma (69 %) og fæces (33 %). Metabolisme spillede en mindre rolle i lenacapavirs elimination. Lenacapavir blev metaboliseret via oxidation, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidation, heksosekonjugation, pentosekonjugation og glutathionkonjugation, primært via CYP3A4 og UGT1A1. Ingen enkelt cirkulerende metabolit tegnede sig for > 10 % af plasmalægemedelrelateret eksponering.

Elimination

Den mediane halveringstid efter oral og subkutan administration var i intervallet fra hhv. 10 til 12 dage og 8 til 12 uger. Lenacapavirs *clearance* var 3,62 l/t hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Linearitet/non-linearitet

Lenacapavirs enkeltdosis farmakokinetik efter oral administration er non-linear og mindre end dosisproportional i dosisområdet 50 til 1800 mg.

Lenacapavirs enkeltdosis farmakokinetik efter subkutan injektion (309 mg/ml) er dosisproportional i dosisområdet 309 til 927 mg.

Andre særlige populationer

Alder, køn og race

Populations-PK-analyse af data fra forsøg med voksne, herunder et begrænset antal ældre patienter ($n = 5$, ≥ 65 til 78 år), identificerede ingen klinisk relevante forskelle ved eksponering for lenacapavir på grund af alder, køn, race/etnicitet eller vægt.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret fase 1-forsøg med forsøgspersoner, der havde moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Lenacapavirs gennemsnitlige eksponering (total og ubunden) var 1,47 til 2,84 gange og 2,61 til 5,03 gange højere for hhv. AUC_{inf} og C_{max} hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Denne stigning anses dog ikke klinisk relevant baseret på lenacapavirs eksponeringsrespons. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret studie hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minut). Lenacapavir-eksponering øgedes (hhv. 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, men stigningen blev ikke anset for klinisk relevant. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, herunder dem i dialyse (se pkt. 4.2). Da lenacapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponering over for lenacapavir.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Lenacapavir var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-analyser.

Lenacapavir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med gensplejsede rasH2-mus med doser op til 300 mg/kg/dosis en gang hver 13. uge, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 60 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter er igangværende.

Hos rotter og kaniner var der ingen toksikologisk signifikante virkninger på de udviklingsrelaterede endepunkter hos afkommet fra moderdyr, der havde fået lenacapavir i drægtighedsperioden.

Hos rotter var der ingen virkning på hanners eller hunners fertilitet ved lenacapavireksponering op til 8 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter og kaniner var der ingen virkning på embryoføtal udvikling ved eksponering på hhv. 21 og 172 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter var der ingen virkning på præ- og postnatal udvikling ved eksponering på op til 7 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

Overførsel af lenacapavir fra moderdyret til neonatale rotter blev observeret i et prænatalt og postnalt udviklingsstudie, men det vides ikke om overførslen skete via placenta eller mælk. Derfor er potentialet for at lenacapavir overføres til placenta eller udskilles i modermælk ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Macrogol (E1521)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale ydre karton for at beskytte mod lys. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen anvendes med det samme, når den først er trukket op i sprøjterne. Kemisk og fysisk stabilitet i brug er blevet påvist i 4 timer ved 25 °C uden for pakningen.

Hvis ikke det anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Sunlenca injektion er pakket i et doseringssæt indeholdende:

- 2 klare hætteglas af glas, hvert med 1,5 ml injektionsvæske, opløsning. Hætteglassene er forsejlet med en butylgummilukning og aluminiumsoverforsegling med flip-off hætte.

- 2 adgangsenheder til hætteglassene, 2 engangssprøjter og 2 sikkerhedskanyler til subkutan injektion (22-gauge, 12,7 mm)

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anvend aseptisk teknik. Inspicer opløsningen i hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Sunlenca injektion er en gul til brunlig opløsning. Anvend ikke Sunlenca injektion, hvis opløsningen er misfarvet eller indeholder partikler. Når opløsningen er optrukket fra hætteglassene, skal de subkutane injektioner administreres snarest muligt.

Injektionssettets dele er udelukkende til engangsbrug. Det er påkrævet at bruge adgangsenheden til hætteglasset. To 1,5 ml injektioner er påkrævet til en hel dosis.

Udførlige anvisninger til brug og håndtering af Sunlenca injektion findes i indlægssedlen (se brugsanvisningen).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1671/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17 august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder lenacapavirnatrium svarende til 300 mg lenacapavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Beige, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 10 mm x 21 mm, præget med "GSI" på den ene side og "62L" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sunlenca tabletter er, i kombination med andre antiretrovirale stoffer, indiceret til behandling af voksne med multiresistent hiv 1-infektion, for hvem det ellers ikke er muligt at sammensætte et suppresserende antiviralt regime, til oral optagelse inden administration af langtidsvirkende lenacapavir injektion (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ordineres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Inden lenacapavir påbegyndes, skal sundhedspersonalet omhyggeligt vælge patienter, der accepterer den nødvendige injektionsplan, og informere patienterne om vigtigheden af at overholde de planlagte doseringsbesøg for at hjælpe med at opretholde virussuppression og reducere risikoen for virusforværring og mulig resistensudvikling forbundet med glemte doser. Desuden skal sundhedspersonalet informere patienterne om vigtigheden af at overholde et optimeret baggrundsregime (OBR) for yderligere at reducere risikoen for virusforværring og mulig resistensudvikling.

Dosering

Behandlingsopstart med lenacapavir kræver, at Sunlenca filmovertrukne tabletter tages til oral optagelse inden administration af Sunlenca injektion.

Opstart

På behandlingsdag 1 og 2 er den anbefalede dosis Sunlenca 600 mg om dagen taget oralt. På behandlingsdag 8 er den anbefalede dosis 300 mg taget oralt. På behandlingsdag 15 er den anbefalede dosis 927 mg administreret som subkutan injektion.

Tabel 1. Anbefalet behandlingsregime for Sunlenca: Opstart

Behandlingstidspunkt	
	Dosis Sunlenca: Opstart
Dag 1	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 8	300 mg oralt (1 x 300 mg tablet)
Dag 15	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^a)

a To injektioner, hver på et separat sted i maven.

Glemt dosis

Hvis den orale dosis på dag 2 (600 mg) glemmes med:

- mindre end 6 dage, skal patienten tage 600 mg dosis snarest muligt og 300 mg på dag 8.
- 6 dage eller mere, skal patienten tage 600 mg dosis snarest muligt og 300 mg på dag 15.

Hvis den orale dosis på dag 8 (300 mg) glemmes med:

- mindre end 6 dage, skal patienten tage 300 mg snarest muligt.
- 6 dage eller mere, skal patienten tage 300 mg på dag 15.

Uanset hvornår den orale dosis på dag 2 eller 8 tages, skal den subkutane injektion administreres på dag 15 som beskrevet i tabel 1.

Hvis patienten kaster op inden for 3 timer efter at havde taget en oral dosis Sunlenca, skal der tages yderligere en oral dosis. Hvis patienten kaster op mere end 3 timer efter at havde taget en oral dosis Sunlenca, er der ikke nogen grund til at tage yderligere en oral dosis Sunlenca, og det planlagte doseringsregime skal fortsætte.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/min). Sunlenca er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min eller som får nyresubstitutionsterapi) (se pkt. 5.2). Sunlenca skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Sunlenca er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Sunlenca er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2). Derfor skal Sunlenca anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Sunlenca's sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Sunlenca tabletter skal tages oralt med eller uden mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges, knuses eller deles, da virkningen på lenacapavirs absorption ikke er undersøgt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 såsom:

- antimykobakterielle midler: Rifampicin
- antikonvulsiva: Carbamazepin, phenytoin
- naturlægemidler: Perikon (*hypericum perforatum*)

(Se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af kombinations-antiretroviral terapi (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreaktivering. Den rapporterede tidsperiode, før sådanne opstår, er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter skal informeres om, at Sunlenca eller anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer forbundet med hiv-infektion. Derfor skal patienterne forblive under tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af hiv-associerede sygdomme.

Samtidig administration af andre lægemidler

Samtidig administration med lægemidler, der er moderate induktorer af CYP3A og P-gp (f.eks. efavirenz) frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med lægemidler, der er stærke inhibitorer af CYP3A, p-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 baner), såsom atazanavir/cobicistat, frarådes (se pkt. 4.5).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lenacapavirs farmakokinetik

Lenacapavir er et substrat for CYP3A, P-gp og UGT1A1. Stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1, såsom rifampicin, kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir i betydelig grad, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og resistensudvikling. Derfor er samtidig administration kontraindiceret (se pkt. 4.3). Moderate induktorer af CYP3A og P-gp, såsom efavirenz, kan også reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir i betydelig grad. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 baner), såsom atazanavir/cobicistat, kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir betydeligt. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke CYP3A4-inhibitorer alene (f.eks. voriconazol) eller stærke inhibitorer af CYP3A4 og P-gp sammen (f.eks. cobicistat) medfører ikke en klinisk relevant stigning i lenacapavir-eksponeringer.

Lenacapavirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lenacapavir er en moderat inhibitor af CYP3A. Der skal udvises forsigtighed, hvis Sunlenca administreres samtidig med et følsomt CYP3A-substrat med et snævert terapeutisk indeks. Lenacapavir er ikke en klinisk relevant inhibitor af P-gp og BCRP og er ikke inhibitor af OATP.

Tabel 2: Interaktioner mellem Sunlenca og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af rifabutin kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Samtidig administration af carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin med lenacapavir kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva bør overvejes.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af perikon kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
ANTIRETROVIRALE STOFFER		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lenacapavir, hvilket kan resultere i tab af den terapeutiske virkning og udvikling af resistens.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg en gang dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir,	
Tenofovirafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Dosisjustering af tenofovirafenamid er ikke nødvendig.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med Sunlenca.
FOSFODIESTERASE-5-PDE-5)-INHIBITORER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt. PDE-5-inhibitorers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Brug af PDE-5-inhibitorer til pulmonal arteriel hypertension: Samtidig administration med tadalafil frarådes. Brug af PDE-5-inhibitorer til erektil dysfunktion: Sildenafil: En startdosis på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mere end 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> Til brug efter behov: Ikke mere end 10 mg hver 72. time Til brug en gang dagligt: Dosis må ikke overstige 2,5 mg.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
KORTIKOSTEROIDER (systemiske)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interaktion er ikke undersøgt. Kortikosteroiders plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Samtidig administration af Sunlenca med kortikosteroider, hvis eksponering øges væsentligt af CYP3A-inhibitorer, kan øge risikoen for Cushings syndrom og binyresuppression. Begynd med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres.
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITORER		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Begynd lovastatin og simvastatin med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Dosisjustering af atorvastatin er ikke nødvendig.
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg enkeltdosis; samtidig eller 3 dage efter lenacapavir)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af pitavastatin og rosuvastatin er ikke nødvendig.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeltdosis)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion er ikke undersøgt. Digoxins plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, og monitorering af digoxins behandlingskoncentration anbefales.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdosis; oral; samtidig administration)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsigtighed er påkrævet, når midazolam eller triazolam administreres samtidig med Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdosis; oral; 1 dag efter lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion er ikke undersøgt. Triazolams plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt. DOAK'ers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	På grund af den potentielle blødningsrisiko kan justering af DOAK være nødvendig. Se produktresuméet for det pågældende DOAK for yderligere oplysninger om anvendelse i kombination med kombinerede moderate CYP3A- og P-gp-inhibitorer.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Sunlenca
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg to gange dagligt/200 mg to gange dagligt)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Itraconazol Ketoconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Lenacapavirs plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med itraconazol eller ketoconazol.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang dagligt, 2 timer før lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Dosisjustering af famotidin er ikke nødvendig.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestiner	Interaktion er ikke undersøgt. Ethinylestradiols og progestiners plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Dosisjustering af ethinylestradiol og progestiner er ikke nødvendig.
KØNSBEKRÆFTENDE HORMONER		
17β-estradiol Antiandrogener Progesteron Testosteron	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Dosisjustering af disse kønsbekræftende hormoner er ikke nødvendig.

- a Fastede.
- b Dette studie blev udført med lenacapavir 300 mg enkeltdosis administreret oralt.
- c Evalueret som en stærk induktor af CYP3A og en induktor af P-gp og UGT.
- d Efter mad.
- e Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A og en inhibitor af UGT1A1 og P-gp.
- f Evalueret som en moderat induktor af CYP3A og en induktor af P-gp.
- g Evalueret som en stærk induktor af CYP3A og en inhibitor af P-gp.
- h Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A og en inhibitor og induktor af P-gp.
- i Dette studie blev udført med lenacapavir 600 mg enkeltdosis efter et startregime på 600 mg to gange dagligt i 2 dage. Enkelte 600 mg doser lenacapavir blev administreret med hvert lægemiddel, der blev administreret samtidig.
- j Evalueret som et P-gp-substrat.
- k Tenofoviralfenamid konverteres til tenofovir *in vivo*.
- l Evalueret som et OATP-substrat.
- m Evalueret som et BCRP-substrat.
- n Evalueret som et CYP3A-substrat.
- o Vigtig aktiv metabolit af midazolam.
- p Evalueret som en stærk inhibitor af CYP3A.
- q Dette studie blev udført med voriconazol 400 mg støddosis to gange dagligt i en dag, efterfulgt af 200 mg vedligeholdelsesdosis to gange dagligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af lenacapavir til gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes anvendelsen af Sunlenca under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Sunlenca.

Amning

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Det er ukendt, om lenacapavir udskilles i human mælk. Efter administration til rotter under drægtighed og diegivning blev der fundet lave koncentrationer af lenacapavir i plasma hos diende rotteunger. Dette var uden virkninger på de diende unger.

Fertilitet

Der er ingen data om lenacapavirs virkning på den mandlige eller kvindelige fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen virkninger af lenacapavir på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sunlenca forventes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos meget behandlingserfarne voksne patienter med hiv var kvalme (4 %).

Bivirkninger i tabelform

En liste over bivirkninger i tabelform er angivet i tabel 3. Hyppighed er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed ^a	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke kendt	immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	kvalme

a Hyppighed baseret på alle patienter (kohorte 1 og 2) i CAPELLA (se pkt. 5.1).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immun-rekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før, sådanne opstår, er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Sunlenca består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Da lenacapavir er meget proteinbundet, er det usandsynligt, at det bliver fjernet af dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31.

Virkningsmekanisme

Lenacapavir er en selektiv flertrinsinhibitor af hiv 1-kapsidfunktionen, der direkte binder til berøringsfladen mellem kapsidprotein (CA)-underenheder. Lenacapavir er inhibitor af hiv 1-replikation ved at forstyrre flere forskellige stadier af virussens livscyklus, herunder kapsidmedieret optagelse i kernen af hiv 1 proviralt DNA (ved at blokere nukleare importproteiners binding til kapsid), virussamling og -frigivelse (ved at forstyrre gag-/gag-pol-funktionen, hvilket reducerer produktionen af CA-underenheder) og kapsidkernedannelse (ved at forstyrre raten af kapsid-underenhedsassociation, hvilket fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af lenacapavir mod laboratorie- og kliniske isolater af hiv 1 blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀ og selektivitets- (CC₅₀/EC₅₀) værdierne var i intervallet fra hhv. 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000 for vildtype (WT) hiv 1-virus. Den proteinjusterede EC₉₅ af lenacapavir over for vildtype hiv 1-virus var 4 nM (3,87 ng pr. ml) i MT-4 T-cellelinjen.

I et studie af lenacapavir i kombination med midler fra hovedklassen af antivirale stoffer (nukleosid-revers transkriptaseinhibitorer [NRTI], non-nukleosid revers transkriptaseinhibitorer [NNRTI], integrasestrenghtransferinhibitorer [INSTI] og proteaseinhibitorer [PI]) blev der observeret synergistisk antiviral virkning. Der blev ikke observeret antagonisme for disse kombinationer.

Lenacapavir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupper (M, N, O), herunder undertype A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir var 15 til 25 gange mindre aktiv mod hiv 2-isolater i forhold til hiv 1.

Resistens

I cellekultur

Hiv 1-varianter med reduceret følsomhed over for lenacapavir er blevet udvalgt i cellekultur. In vitro-resistensudvælgelse med lenacapavir identificerede 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i dobbeltkombination. Fænotypisk følsomhed over for lenacapavir blev reduceret 4 til > 3.226 gange i forhold til WT-virus. Hiv 1-varianter med > 10 gange reduktion i følsomhed over for lenacapavir sammenlignet med WT-virus viste formindsket replikationskapacitet i primær human CD4+ T-lymfocytter og makrofager (hhv. 0,03 - 28 % og 1,9 - 72 % af WT-virus).

I GS-US-200-4625 ('CAPELLA') opfyldte 29 % (21/72) meget behandlingserfarne patienter kriterierne for resistensanalyse i løbet af uge 52 (hiv 1-RNA \geq 50 kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt [suboptimalt virologisk respons ved uge 4, virologisk forværring eller viræmi ved sidste besøg]) og blev analyseret for lenacapavir-associeret mutationsfremkomst. Lenacapavir-associerede

kapsidmutationer blev fundet hos 11,1 % (n = 8) af disse patienter. M661 CA-mutationen blev observeret hos 8,3 % (n = 6) af patienterne, alene eller i kombination med andre Sunlenca-associerede kapsidmutationer, herunder N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C og T107A. En patient havde en K70H CA-mutationsfremkomst sammen med T107T/N, og en patient havde fremkomst af både Q67H og K70R i CA.

Fænotypeanalyser indikerede, at M661- og K70H-mutationer var associeret med et gennemsnitligt fald i følsomhed over for lenacapavir på hhv. 234 og 265 gange sammenlignet med WT. Q67H + K70R CA-resistensmønsteret var associeret med et 15 gange fald i følsomhed over for lenacapavir.

Krydsresistens

Lenacapavirs *in vitro* antivirale aktivitet blev bestemt overfor et bredt spektrum af hiv 1 målrettede mutanter og patientafledte hiv 1-isolater med resistens over for 4 hovedklasser af antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; n = 58) samt over for vira, der er resistente over for modningsinhibitorer (n = 24), og over for vira, der er resistente over for indgangsinhibitorer (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse data indikerer, at lenacapavir forbliver fuldt aktiv mod alle testede varianter og dermed ikke udviser en overlappende resistensprofil. Lenacapavirs antivirale aktivitet i patientisolater var desuden upåvirket af naturligt forekommende gag-polymorfiers tilstedeværelse.

Virkning på elektrokardiogram

I et grundigt parallel design QT/QTc-studie havde lenacapavir ingen klinisk relevant virkning på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutisk eksponering for lenacapavir (9 gange højere end den terapeutiske eksponering for Sunlenca) var den forventede gennemsnitlige (øvre 90 % konfidensinterval) stigning i QTcF-interval 2,6 (4,8) msec, og der var ingen forbindelse (p = 0,36) mellem observerede lenacapavir-plasmakoncentrationer og ændring i QTcF.

Kliniske data

Sunlenca's virkning og sikkerhed hos hiv 1-inficerede, meget behandlingserfarne patienter med multiresistens er baseret på 52 ugers data fra et delvist randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, multicenter studie, GS-US-200-4625 ('CAPELLA').

CAPELLA blev udført med 72 meget behandlingserfarne patienter med multiresistent hiv 1. Patienterne skulle have en virusmængde ≥ 400 kopier/ml, dokumenteret resistens over for mindst to antiretrovirale lægemidler fra hver af mindst 3 ud af de 4 klasser antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, PI og INSTI), og skulle ikke have mere end 2 fuldt aktive antiretrovirale lægemidler fra de 4 klasser antiretrovirale lægemidler tilbage ved *baseline* på grund af resistens, intolerans, lægemiddeltilgængelighed, kontraindikation eller andre sikkerhedsbetyrninger.

Forsøget bestod af to kohorter. Patienterne deltog i den randomiserede kohorte (kohorte 1, n = 36), hvis de havde et $< 0,5 \log_{10}$ fald i hiv 1-RNA sammenlignet med screeningsbesøget. Patienterne deltog i den ikke-randomiserede kohorte (kohorte 2, n = 36), hvis de havde et $\geq 0,5 \log_{10}$ fald i hiv 1-RNA sammenlignet med screeningsbesøget, eller efter kohorte 1 nåede sin planlagte prøvestørrelse. Patienterne fik administreret 600 mg, 600 mg og 300 mg lenacapavir oralt på hhv. dag 1, 2 og 8 efterfulgt af 927 mg subkutant på dag 15 og 927 mg subkutant hver 6. måned derefter (se pkt. 5.2).

I den 14 dages funktionelle monoterapiperiode blev patienterne i kohorte 1 blindet randomiserede i forholdet 2:1 til at få enten lenacapavir eller placebo, mens de fortsatte det svigtende regime. Efter den funktionelle monoterapiperiode fortsatte patienterne, der havde fået Sunlenca, med Sunlenca sammen med en OBR. Patienter, der havde fået placebo i denne periode, påbegyndte behandling med Sunlenca sammen med en OBR.

Størstedelen af patienterne i kohorte 1 var mænd (72 %), hvide (46 %) eller sorte (46 %) og mellem 24 og 71 år (gennemsnit [SD]: 52 [11,2] år). Den mediane virusmængde og CD4+-celletal ved

baseline var hhv. 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval 2,33 til 5,40) og 127 celler/mm³ (interval 6 til 827). Størstedelen (53 %) af patienterne havde ingen fuldt aktive stoffer i deres første svigtende regime.

Patienterne i kohorte 2 påbegyndte Sunlenca og en OBR på dag 1.

Størstedelen af patienterne i kohorte 2 var mænd (78 %), hvide (36 %), sorte (31 %) eller asiater (33 %) og mellem 23 og 78 år (gennemsnit [SD]: 48 [13,7] år). Den mediane virusmængde og CD4+-celletal ved *baseline* var hhv. 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval 1,28 til 5,70) og 195 celler/mm³ (interval 3 til 1296). I kohorte 2 havde 31 % af patienter ingen fuldt aktive stoffer, 42 % havde 1 fuldt aktivt stof, og 28 % havde 2 eller flere fuldt aktive stoffer i deres første svigtende regime.

Det primære endepunkt for undersøgelse af effekt var andelen af patienterne i kohorte 1, der opnåede $\geq 0,5$ log₁₀ kopier/ml reduktion fra *baseline* i hiv 1-RNA ved slutningen af den funktionelle monoterapiperiode. Resultaterne af den primære endepunktsanalyse påviste Sunlencas overlegenhed sammenlignet med placebo som vist i tabel 4.

Tabel 4: Andel af patienter, der opnåede en $\geq 0,5$ log₁₀ reduktion af virusmængden (kohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andel af patienter, der opnåede en $\geq 0,5$ log ₁₀ reduktion af virusmængden	87,5 %	16,7 %
Behandlingsforskel (95 % CI); p-værdi	70,8 % (34,9 % til 90,0 %); p < 0,0001	

Resultaterne i uge 26 og 52 er angivet i tabel 5 og tabel 6.

Tabel 5: Virologiske resultater (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml og < 200 kopier/ml) ved uge 26^a og 52^b med Sunlenca plus OBR i CAPELLA-forsøget (kohorte 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Uge 26	Uge 52
Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	81 %	83 %
Hiv 1-RNA < 200 kopier/ml	89 %	86 %
Hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml ^c	19 %	14 %
Hiv 1-RNA ≥ 200 kopier/ml ^c	11 %	11 %
Ingen virologiske data ved uge 26- eller uge 52-vinduet	0	3 %
Stoppede forsøgslægemiddel pga. bivirkning eller død ^c	0	0
Stoppede forsøgslægemiddel pga. andre årsager ^d og sidst tilgængelige hiv 1-RNA < 50 kopier/ml eller < 200 kopier/ml	0	3 %
Manglende data i løbet af vinduet men får forsøgslægemiddel	0	0

a Uge 26-vinduet var mellem dag 184 og 232 (begge inklusive)

b Uge 52-vinduet var mellem dag 324 og 414 (begge inklusive)

c Omfatter patienter, der havde hhv. ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml ved uge 26- eller 52-vinduet, patienter, der stoppede tidligt på grund af manglende eller ophørt virkning, patienter, der stoppede af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller ophørt virkning og på seponeringstidspunktet havde en virusværdi på hhv. ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml.

d Omfatter patienter, der stoppede på grund af bivirkning eller død på et tidspunkt fra dag 1 til og med tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandling i løbet af det specificerede vindue.

e Omfatter patienter, der stoppede af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller ophørt virkning f.eks. tilbagetrukket samtykke, tabt til opfølgning osv.

Tabel 6: Virologiske resultater (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml efter kovarianter ved *baseline* ved uge 26^a og 52^b med Sunlenca plus OBR i CAPELLA-forsøget (kohorte 1)

	Sunlenca plus OBR (n= 36)	
	Uge 26	Uge 52
Plasmavirusmængde ved <i>baseline</i> (kopier/ml)		
≤ 100.000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100.000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ ved <i>baseline</i> (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
INSTI-resistensprofil ved <i>baseline</i>		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Uden INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antal helt aktive ARV-stoffer i OBR		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Anvendelse af DTG og/eller DRV i OBR		
Med DTG og DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG uden DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Uden DTG med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Uden DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviralt stof; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrasestrenghæmmer;

OBR = optimeret baggrundsregime

a Uge 26-vinduet var mellem dag 184 og 232 (begge inklusive)

b Uge 52-vinduet var mellem dag 324 og 414 (begge inklusive)

I kohorte 1 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celleantal i uge 26 og 52 81 celler/mm³ (interval: -101 til 522) og 83 celler/mm³ (interval: -194 til 467).

I kohorte 2 havde 81 % (29/36) af patienterne opnået hiv 1-RNA < 50 kopier/ml i uge 26, og den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celleantal var 98 celler/mm³ (interval: -103 til 459).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sunlenca i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lenacapavir-eksponeringer (AUC_{tau}, C_{max} og C_{trough}) var 29 % til 84 % højere hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion sammenlignet med forsøgspersoner uden hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Absorption

Oral administration

Lenacapavir absorberes efter oral administration, hvor peak-plasma-koncentrationer forekommer ca. 4 timer efter administration af Sunlenca. Absolut biotilgængelighed efter oral administration af lenacapavir er lav (ca. 6 til 10 %). Lenacapavir er substrat for P-gp.

Lenacapavir AUC, C_{max} og T_{max} var sammenlignelige efter administration af et måltid med lavt fedtindhold (~400 kcal, 25 % fedt) eller højt fedtindhold (~1000 kcal, 50 % fedt) i forhold til fastende tilstand. Oral lenacapavir kan administreres uden hensyn til fødeindtagelse.

Subkutan administration

Lenacapavir absorberes fuldstændig efter subkutan administration. På grund af den langsomme frigivelse fra injektionsstedet er absorberingsprofilen for subkutan administreret lenacapavir kompleks, hvor peakplasmakoncentrationer forekommer 84 dage efter dosering.

Farmakokinetiske parametre

Simuleret *steady-state*-eksponering for lenacapavir efter anbefalet dosisregime hos meget behandlingserfarne patienter med hiv er angivet i tabel 7

Tabel 7: Lenacapavirs farmakokinetiske parametre efter oral og subkutan administration

Parameter Gennemsnit (% CV) ^a	Dag 1 og 2: 600 mg (oral), Dag 8: 300 mg (oral), Dag 15: 927 mg (SC)		
	Dag 1 til Dag 15	Dag 15 til slutningen på måned 6	<i>Steady-state</i>
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variationskoefficient, SC = subkutan

a Simuleret eksponering med populations-PK-analyse.

Fordeling

Lenacapavirs *steady-state*-fordelingsvolumen var 976 liter hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Lenacapavir er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 99,8 %, baseret på *in vivo*-data).

Biotransformation

Efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket lenacapavir hos raske forsøgspersoner blev 76 % af den samlede radioaktivitet genvundet i fæces og < 1 % i urin. Uændret lenacapavir var den dominerende del i plasma (69 %) og fæces (33 %). Metabolisme spillede en mindre rolle i lenacapavirs elimination. Lenacapavir blev metaboliseret via oxidation, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidation, heksosekonjugation, pentosekonjugation og glutathionkonjugation, primært via CYP3A4 og UGT1A1. Ingen enkelt cirkulerende metabolit tegnede sig for > 10 % af plasmalægemedelrelateret eksponering.

Elimination

Den mediane halveringstid efter oral og subkutan administration var i intervallet fra hhv. 10 til 12 dage og 8 til 12 uger. Lenacapavirs *clearance* var 3,62 l/t hos meget behandlingserfarne patienter med hiv 1-infektion baseret på populationsfarmakodynamisk analyse.

Linearitet/non-linearitet

Lenacapavirs enkeltdosis farmakokinetik efter oral administration er non-linear og mindre end dosisproportional i dosisområdet 50 til 1800 mg.

Lenacapavirs enkeltdosis farmakokinetik efter subkutan injektion (309 mg/ml) er dosisproportional i dosisområdet 309 til 927 mg.

Andre særlige populationer

Alder, køn og race

Populations-PK-analyse af data fra forsøg med voksne, herunder et begrænset antal ældre patienter (n = 5, ≥ 65 til 78 år), identificerede ingen klinisk relevante forskelle ved eksponering for lenacapavir på grund af alder, køn, race/ethnicitet eller vægt.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret fase 1-forsøg med forsøgspersoner, der havde moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Lenacapavirs gennemsnitlige eksponering (total og ubunden) var 1,47 til 2,84 gange og 2,61 til 5,03 gange højere for hhv. AUC_{inf} og C_{max} hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Denne stigning anses dog ikke klinisk relevant baseret på lenacapavirs eksponeringsrespons. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret studie hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minut). Lenacapavir-eksponering øgedes (hhv. 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, men stigningen blev ikke anset for klinisk relevant. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, herunder dem i dialyse (se pkt. 4.2). Da lenacapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponering over for lenacapavir.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Lenacapavir var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-analyser.

Lenacapavir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med gensplejsede rasH2-mus med doser op til 300 mg/kg/dosis en gang hver 13. uge, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 60 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter er igangværende.

Hos rotter og kaniner var der ingen toksikologisk signifikante virkninger på de udviklingsrelaterede endepunkter hos afkommet fra moderdyr, der havde fået lenacapavir i drægtighedsperioden.

Hos rotter var der ingen virkning på hanners eller hunners fertilitet ved lenacapavireksponering op til 8 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter og kaniner var der ingen virkning på embryoføtal udvikling ved eksponering på hhv. 21 og 172 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter var der ingen virkning på præ- og postnatal udvikling ved eksponering på op til 7 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

Overførsel af lenacapavir fra moderdyret til neonatale rotter blev observeret i et prænatalt og postnatalt udviklingsstudie, men det vides ikke om overførslen skete via placenta eller mælk. Derfor er potentialet for at lenacapavir overføres til placenta eller udskilles i modermælk ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosennatrium (E468)
Copovidon
Magnesiumstearat (E572)
Poloxamer

Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Sunlenca tabletter kommer i en børnesikret klar blister af PVC/aluminium/karton. Blisterpakken er pakket med silicagel-tørremiddel i en fleksibel, lamineret pose. Pakningsstørrelse på 5 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1671/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17 august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunlenca 464 mg injektionsvæske, opløsning
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkeltdosishætteglas indeholder lenacapavirnatrium svarende til 463,5 mg lenacapavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Det indeholder også macrogol (E1521) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
2 enkeltdosishætteglas
2 adgangsenheder til hætteglas
2 sprøjter
2 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1671/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sunlenca 464 mg inj.
lenacapavir
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KORT MED INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 464 mg injektionsvæske, opløsning
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

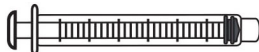
HÆTTEGLAS x 2



ADGANGSENHED TIL HÆTTEGLAS x 2



SPRØJTE x 2



KANYLE x 2



BEMÆRK: artiklerne er til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

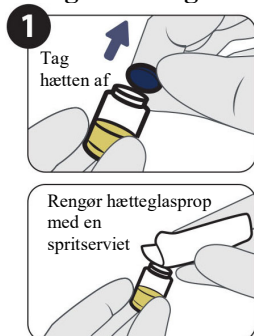
OBS!

- **TO 1,5 ml injektioner** er påkrævet til en hel dosis
- Brug af **ADGANGSENHED TIL HÆTTEGLAS** er nødvendig

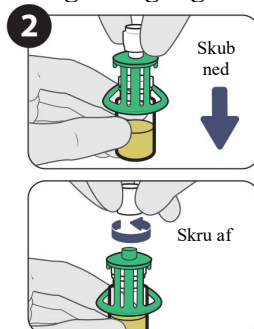
Sørg for, at:

- Hætteglasset indeholder en **gul-til-brunlig opløsning** uden **partikler**
- Indholdet **ikke er beskadiget**
- Produktet **ikke er udløbet**

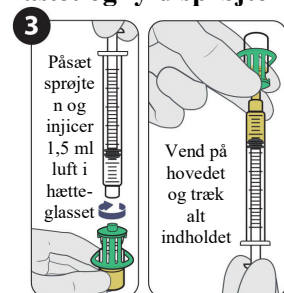
Klargør hætteglasset



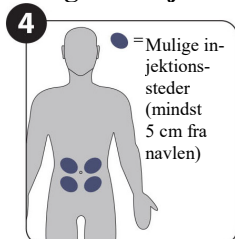
Klargør adgangsenheden til hætteglas



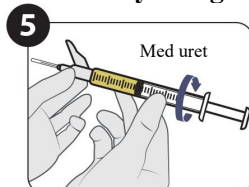
Påsæt og fyld sprøjten



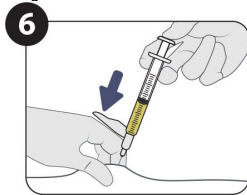
Klargør et injektionssted på patientens mave



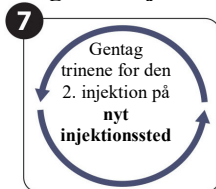
Påsæt kanylen og klargør til injektion af 1,5 ml



Injicer 1,5 ml Sunlenca subkutan



Indgiv 2. injektion



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG POSE (FILMOVERTRUKKET TABLET)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg filmovertrukne tabletter
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder lenacapavirnatrium svarende til 300 mg lenacapavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

5 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Riv eller klip langs den stiplede linje. [Kun pose]

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1671/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sunlenca [Kun karton]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun karton]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN
[Kun karton]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (blisterpakke med 5 tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg tabl.
lenacapavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1 tag to tabletter

Dato: / /

Dag 2 tag to tabletter

Dato: / /

Dag 8 tag én tablet

Dato: / /

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel Information til patienten

Sunlenca 464 mg injektionsvæske, opløsning lenacapavir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Sunlenca
3. Sådan får du Sunlenca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sunlenca indeholder det aktive stof **lenacapavir**. Dette er et antiretroviralt lægemiddel, der er kendt som en kapsidinhibitor.

Sunlenca er et langtidsvirkende lægemiddel, der **anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler** til at behandle type 1 humant immundefekt virus (hiv), virussen som forårsager erhvervet immundefektsyndrom (aids).

Det anvendes til at behandle hiv-infektion hos voksne med begrænsede behandlingsmuligheder (f.eks. når andre antiretrovirale lægemidler ikke er tilstrækkelig effektive eller ikke er egnede).

Behandling med Sunlenca sammen med andre antiretrovirale lægemidler nedsætter mængden af hiv i din krop. Dette vil forbedre immunsystemets funktion (kroppens naturlige forsvar) og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Sunlenca

Du må ikke få Sunlenca

- hvis du er **allergisk over for lenacapavir** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)

- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
 - **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
 - **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, **må du ikke få Sunlenca. Fortæl det omgående til lægen.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Sunlenca

- **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du nogensinde har haft en alvorlig leversygdom, eller hvis prøver har påvist problemer med din lever.** Lægen vil nøje overveje, om du skal behandles med Sunlenca.

Mens du får Sunlenca

Når du begynder at få Sunlenca, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion.**

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Regelmæssige besøg er vigtige

Det er vigtigt, at du **kommer til dine planlagte besøg** for at få din injektion med Sunlenca, for at kontrollere din hiv-infektion, og for at forhindre, at din sygdom bliver værre. Tal med lægen, hvis du tænker på at stoppe behandlingen. Hvis du er forsinket i at få din injektion med Sunlenca, eller hvis du stopper med at få Sunlenca, skal du tage andre lægemidler til at behandle din hiv-infektion og for at nedsætte risikoen for udvikling af viral resistens.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Der er endnu ikke lavet undersøgelser med brug af Sunlenca hos patienter under 18 år. Det vides derfor ikke, hvor sikkert og effektivt lægemidlet er hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Sunlenca

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Sunlenca kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Dette kan forhindre Sunlenca eller andre lægemidler i at virke korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Sunlenca

- **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
- **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke få en injektion med Sunlenca. Fortæl det straks til lægen.**

Kontakt især lægen, hvis du tager:

- antibiotika, som indeholder:
 - rifabutin
- krampestillende lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge anfald, som indeholder:
 - oxcarbazepin eller phenobarbital
- lægemidler til at behandle hiv, som indeholder:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin
- lægemidler til at behandle migræne, som indeholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- lægemiddel til at behandle impotens og pulmonal hypertension, som indeholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- lægemidler til at behandle impotens, som indeholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kaldet 'steroider') taget gennem munden eller givet som injektion, der anvendes til at behandle allergier, inflammatoriske tarmsygdomme samt andre forskellige sygdomme, der involverer betændelse i din krop, som indeholder:
 - dexamethason eller hydrocortison/cortison
- lægemidler til at sænke kolesterol, som indeholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika, der anvendes til at behandle hjerteproblemer, som indeholder:
 - digoxin
- lægemidler, der hjælper dig med at sove, som indeholder:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia, der anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, som indeholder:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler**, eller hvis du begynder at tage nogen af disse lægemidler under behandlingen med Sunlenca. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte lægen.

Sunlenca er et langtidsvirkende lægemiddel. Hvis du beslutter at stoppe din behandling eller skifte til en anden, efter du har talt med lægen, skal du vide, at små mængder lenacapavir (det aktive stof i Sunlenca) kan forblive i din krop i mange måneder efter den sidste injektion. Disse små resterende mængder bør ikke påvirke andre antiretrovirale lægemidler, som du tager bagefter for at behandle hiv-infektionen. Men nogle andre lægemidler kan være påvirket af små mængder lenacapavir i din krop, hvis du tager dem inden for 9 måneder efter den sidste injektion med Sunlenca. Spørg lægen til råds om, hvorvidt det er sikkert for dig at tage sådanne lægemidler, efter du stopper behandlingen med Sunlenca.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Som en forebyggende foranstaltning, bør du undgå at bruge Sunlenca under graviditeten, medmindre lægen siger noget andet.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sunlenca forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sunlenca indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Sunlenca

Sunlenca **anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler** til at behandle hiv-infektion. Lægen vil fortælle dig, hvilke andre lægemidler du skal tage for at behandle din hiv-infektion, og hvornår du skal tage dem.

Din behandling med Sunlenca starter med tabletter, som du tager gennem munden, efterfulgt af injektioner, der gives af lægen eller sygeplejersken, som beskrevet nedenfor.

Tal med lægen, før du tager tabletterne. Lægen vil fortælle dig, hvornår du skal starte med at tage tabletterne, og hvornår du skal komme til de første injektioner.

Behandlingens dag 1:

- To tabletter taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 2:

- To tabletter taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 8:

- En tablet taget gennem munden. Den kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 15:

- To injektioner i maven givet samtidig af lægen eller sygeplejersken

Hver 6. måned:

- To injektioner i maven givet samtidig af lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har fået for meget Sunlenca

Du vil få dette lægemiddel af lægen eller sygeplejersken, så det er usandsynligt, at du får for meget. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

Hvis du glemmer en injektion med Sunlenca

- Det er vigtigt, at du **kommer til dine planlagte besøg hver 6. måned** for at få dine injektioner med Sunlenca. Det hjælper med at kontrollere din hiv-infektion og forhindre din sygdom i at blive værre.
- Hvis du tror, at du ikke kan komme til dine besøg for at få dine injektioner, skal du kontakte lægen snarest muligt for at drøfte dine behandlingsmuligheder.

Hvis du glemmer eller kaster tabletterne op, skal du læse indlægssedlen for Sunlenca tabletter.

Hvis du holder op med at få Sunlenca

Du må ikke stoppe med at få Sunlenca uden at tale med lægen. Bliv ved med at få injektioner med Sunlenca, så længe lægen anbefaler det. Hvis du stopper Sunlenca, kan det i alvorlig grad påvirke virkningen af fremtidige hiv-behandlinger.

→ **Tal med lægen, hvis du ønsker at holde op med at få injektioner med Sunlenca.**

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet

→ Hvis du bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, **skal du straks fortælle det til lægen.**

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- **Reaktioner, hvor Sunlenca injiceres.**
Symptomer kan omfatte:
 - smerter og ubehag
 - en hård udfyldning eller knude
 - betændelsesreaktion såsom rødme, kløe og hævelse

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Kvalme**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sunlenca indeholder

Aktivt stof: Lenacapavir. Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 463,5 mg lenacapavir.

Øvrige indholdsstoffer: Macrogol (E1521), vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Sunlenca-injektionsvæske (injektion), opløsning er en klar til brunlig opløsning uden partikler. Sunlenca leveres i to hætteglas af glas, der hver indeholder 1,5 ml injektionsvæske, opløsning. Disse hætteglas leveres i et doseringssæt, der også har 2 adgangsenheder til hætteglas (en enhed, der gør det muligt for lægen eller sygeplejersken at trække Sunlenca op fra hætteglasset), 2 engangssprøjter og 2 kanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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





Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersonale:

Brugsanvisning - Sunlenca 464 mg injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder




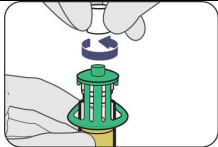
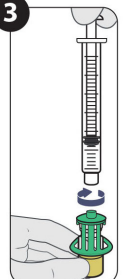
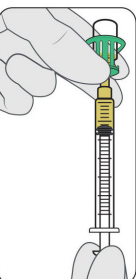
2 hætteglas	
2 adgangsenheder til hætteglas	
2 sprøjter	
2 kanyler	

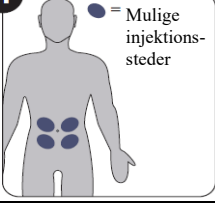
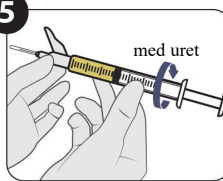
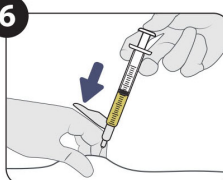
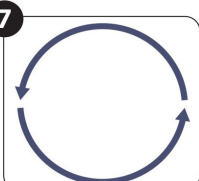
Alle bestanddele er til engangsbrug.

En hel dosis kræver **to 1,5 ml injektioner**. Brug af **adgangsenheden til hætteglasset** er nødvendig.

Sørg for, at:

- Hætteglasset indeholder en **gul-til-brunlig opløsning** uden **partikler**
- Indholdet **ikke er beskadiget**
- Produktet **ikke er udløbet**

1. Klargør hætteglasset	
	Tag hættten af.
	Rengør hætteglassets prop med en spritserviet.
2. Klargør adgangsenheden til hætteglas	
	Skub ned.
	Skru af.
3. Påsæt og fyld sprøjten	
 	<ul style="list-style-type: none">• Påsæt sprøjten, og injicer 1,5 ml luft i hætteglasset.• Vend på hovedet, og træk alt indholdet op.

4. Klargør et injektionssted på patientens mave	
	Mulige injektionssteder (mindst 5 cm fra navlen)
5. Saml kanyle og sprøjte	
	Påsæt kanylen og klargør til injektion af 1,5 ml
6. Injicer dosis	
	Injicer 1,5 ml Sunlenca subkutant
7. Administrer 2. injektion	
	Gentag trinene for den 2. injektion på et nyt injektionssted.

Indlægsseddel Information til patienten

Sunlenca 300 mg filmovertrukne tabletter lenacapavir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sunlenca
3. Sådan skal du tage Sunlenca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sunlenca indeholder det aktive stof lenacapavir. Dette er et antiretroviralt lægemiddel, der er kendt som en kapsidinhibitor.

Sunlenca **anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler** til at behandle type 1 humant immundefekt virus (hiv), virussen som forårsager erhvervet immundefektsyndrom (aids).

Det anvendes til at behandle hiv-infektion hos voksne med begrænsede behandlingsmuligheder (f.eks. når andre antiretrovirale lægemidler ikke er tilstrækkelig effektive eller ikke er egnede).

Behandling med Sunlenca sammen med andre antiretrovirale lægemidler nedsætter mængden af hiv i din krop. Dette vil forbedre immunsystemets funktion (kroppens naturlige forsvar) og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektion.

Lægen vil fortælle dig, at du skal at tage Sunlenca-tabletterne, inden du får injektioner med Sunlenca for første gang.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sunlenca

Tag ikke Sunlenca

- hvis du er allergisk over for lenacapavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)

- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
 - **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
 - **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, **må du ikke tage Sunlenca. Fortæl det omgående til lægen.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sunlenca

- **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du nogensinde har haft en alvorlig leversygdom, eller hvis prøver har påvist problemer med din lever.** Lægen vil nøje overveje om du skal behandles med Sunlenca.

Mens du tager Sunlenca

Når du begynder at tage Sunlenca, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion.**

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Der er endnu ikke lavet undersøgelser med brug af Sunlenca hos børn og unge under 18 år. Det vides derfor ikke, hvor sikkert og effektivt lægemidlet er hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Sunlenca

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Sunlenca kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Dette kan forhindre, at Sunlenca eller andre lægemidler virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Sunlenca

- **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
- **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke tage Sunlenca. Fortæl det straks til lægen.**

Kontakt især lægen, hvis du tager:

- antibiotika, som indeholder:
 - rifabutin
- krampestillende lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge anfald, som indeholder:
 - oxcarbazepin eller phenobarbital

- lægemidler til at behandle hiv, som indeholder:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin
- lægemidler til at behandle migræne, som indeholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- lægemiddel til at behandle impotens og pulmonal hypertension, som indeholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- lægemidler til at behandle impotens, som indeholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kaldet 'steroider') taget gennem munden eller givet som injektion, der anvendes til at behandle allergier, inflammatoriske tarmsygdomme samt andre forskellige sygdomme, der involverer betændelse i din krop, som indeholder:
 - dexamethason eller hydrocortison/cortison
- lægemidler til at sænke kolesterol, som indeholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika, der anvendes til at behandle hjerteproblemer, som indeholder:
 - digoxin
- lægemidler, der hjælper dig med at **sove**, som indeholder:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia, der anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, som indeholder:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler**, eller hvis du begynder at tage nogen af disse lægemidler under behandlingen med Sunlenca. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte lægen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Som en forebyggende foranstaltning, bør du undgå at bruge Sunlenca under graviditeten, medmindre lægen siger noget andet.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sunlenca forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sunlenca indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Sunlenca

Sunlenca **anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler** til at behandle hiv-infektion. Lægen vil fortælle dig, hvilke andre lægemidler du skal tage for at behandle din hiv-infektion, og hvornår du skal tage dem.

Din behandling med Sunlenca starter med tabletter, som du tager gennem munden, efterfulgt af injektioner, der gives af lægen eller sygeplejersken, som beskrevet nedenfor.

Tal med lægen, før du tager tabletterne. Lægen vil fortælle dig, hvornår du skal starte med at tage tabletterne, og hvornår du skal komme til de første injektioner.

Behandlingens dag 1:

- To tabletter taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 2:

- To tabletter taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 8:

- En tablet taget gennem munden. Den kan tages med eller uden mad.

Behandlingens dag 15:

- To injektioner i maven givet samtidig af lægen eller sygeplejersken

Hver 6. måned:

- To injektioner i maven givet samtidig af lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har taget for meget Sunlenca

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet for råd og vejledning. Hvis du tager mere end den anbefalede dosis Sunlenca, er der større risiko for, at du får bivirkninger (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Det er vigtigt, at du husker at tage hver dosis Sunlenca

Hvis du glemmer at tage dine tabletter, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du kaster op inden for 3 timer, efter du tog Sunlenca-tabletter, skal du straks kontakte lægen og tage endnu to tabletter. Hvis du kaster op mere end 3 timer, efter du har taget Sunlenca, skal du ikke tage flere tabletter før dine/din næste planlagte tabletter eller injektion.

Hvis du glemmer en injektion med Sunlenca

- Det er vigtigt, at du **kommer til dine planlagte besøg hver 6. måned** for at få dine injektioner med Sunlenca. Dette hjælper med at kontrollere din hiv-infektion og forhindre din sygdom i at blive værre.
- Hvis du tror, at du ikke kan komme til den aftalte tid for at få dine injektioner, skal du kontakte lægen snarest muligt for at tale om dine behandlingsmuligheder.

Hold ikke op med at tage Sunlenca

Hold ikke op med at tage Sunlenca uden at tale med lægen. Hvis du stopper med at tage Sunlenca, kan det i alvorlig grad påvirke virkningen af fremtidige hiv-behandlinger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.

- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet

→ Hvis du bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, **skal du straks fortælle det til lægen.**

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Kvalme**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterpakken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sunlenca indeholder

Aktivt stof: lenacapavir. Hver tablet indeholder lenacapavirnatium svarende til 300 mg lenacapavir.

Øvrige indholdsstoffer

Tabletterne

Mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), copovidon, magnesiumstearat (E572), poloxamer (se punkt 2, *Sunlenca indeholder natrium*).

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b), jernoxid, gul (E172), jernoxid, sort (E172), jernoxid, rød (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Sunlenca filmovertrukne tabletter er beige, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med ”GSI” på den ene side og ”62L” på den anden side. Sunlenca fås i en blisterpakning med 5 tabletter omgivet af et blisterkort. Blisterpakningen findes i en foliepose. Folieposen indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i folieposen for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.