

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endosehetteglass inneholder lenakapaviratrium tilsvarende 463,5 mg lenakapavir (lenacapavir) i 1,5 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
Klar, gul til brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sunlenca-injeksjon, i kombinasjon med annet/andre antiretroviralt/antiretrovirale legemiddel/legemidler, er indisert til behandling av voksne med multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon som det ellers ikke er mulig å konstruere et suppressivt antiviralt regime for (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal foreskrives av en lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Hver injeksjon skal administreres av helsepersonell.

Før oppstart av behandling med lenacapavir skal helsepersonellet nøye utvelge pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonstidsplanen og informere pasientene om viktigheten av å følge de planlagte doseringsbesøkene for å bidra til å opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viral gjenoppblussing og potensiell resistensutvikling assosiert med glemte doser. I tillegg skal helsepersonellet informere pasientene om viktigheten av å følge et optimert bakgrunnsregime (OBR) for ytterligere å redusere risikoen for viral gjenoppblussing og potensiell resistensutvikling.

Hvis Sunlenca seponeres, er det avgjørende å innføre et alternativt, fullstendig suppressivt antiretroviralt regime, hvis mulig, innen 28 uker etter siste injeksjon av Sunlenca (se pkt. 4.4).

Dosering

Oppstart

På behandlingsdag 1 og dag 2 er anbefalt dose Sunlenca 600 mg per dag tatt oralt. På behandlingsdag 8 er anbefalt dose 300 mg tatt oralt. Deretter, på behandlingsdag 15, er anbefalt dose 927 mg administrert ved subkutan injeksjon.

Orale tabletter kan tas med eller uten mat (se preparatomtale for Sunlenca tabletter).

Vedlikehold

Anbefalt dose er 927 mg Sunlenca administrert ved subkutan injeksjon én gang hver 6. måned (26 uker) fra datoen for forrige injeksjon (+/- 2 uker).

Tabell 1: Anbefalt behandlingsregime for Sunlenca: tidsplan for oppstarts- og vedlikeholdsdosering

Behandlingstid	
	Dosering av Sunlenca: oppstart
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 tablett)
Dag 15	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^a)
	Dosering av Sunlenca: vedlikehold
Hver 6. måned (26 uker) ^b +/- 2 uker	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^a)

a To injeksjoner, hver på et separat sted i abdomen.

b Fra datoen for forrige injeksjon.

Glemt dose

I løpet av vedlikeholdsperioden, hvis det har gått mer enn 28 uker siden forrige injeksjon og hvis det er klinisk hensiktsmessig å fortsette behandlingen med Sunlenca, skal regimet startes på nytt fra dag 1 (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/minutt). Sunlenca har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCl < 15 ml/minutt eller på nyreerstatningsterapi) (se pkt. 5.2), og derfor skal Sunlenca brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B). Sunlenca har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2), og derfor skal Sunlenca brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Sunlenca hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Injeksjoner av Sunlenca skal administreres i abdomen (to injeksjoner, hver på et separat sted) av helsepersonell (se pkt. 6.6). For instruksjoner om tilberedning og administrering, se «Bruksanvisning» i pakningsvedlegget. «Bruksanvisning» er også tilgjengelig som et kort i injeksjonssettet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som:

- antimykobakterielle midler: rifampicin
- antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin
- plantebaserte legemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

(se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for resistens etter seponering av behandling

Hvis Sunlenca seponeres, er det avgjørende å innføre et alternativt, fullstendig suppressivt antiretroviralt regime for å minimere risiko for å utvikle virusresistens, hvis mulig, innen 28 uker etter siste injeksjon av Sunlenca.

Hvis det er mistanke om virologisk svikt, skal det innføres et alternativt regime der det er mulig..

Bruk av andre legemidler etter seponering av lenakapavir

Hvis Sunlenca seponeres, kan restkonsentrasjoner av lenakapavir bli værende i pasientenes systemiske sirkulasjon i lengre perioder. Disse konsentrasjonene kan påvirke eksponeringer for andre legemidler (dvs. sensitive CYP3A-substrater) som igangsettes innen 9 måneder etter siste subkutane dose av Sunlenca (se pkt. 4.5). Disse konsentrasjonene er ikke forventet å påvirke eksponering for andre antiretrovirale midler som igangsettes etter seponering av Sunlenca.

Immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av kombinert antiretroviral behandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreaktivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at Sunlenca eller annen antiretroviral behandling ikke helbreder hiv-infeksjon, og at de kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og derfor bør holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering med legemidler som er moderate induktorer av CYP3A og P-gp (f.eks. efavirenz), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med legemidler som er sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 metabolismeveier), som atazanavir/kobicistat, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til lenakapavir

Lenakapavir er et substrat av CYP3A, P-gp og UGT1A1. Sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som rifampicin, kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant, noe som resulterer i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling, og derfor er samtidig administrering kontraindisert (se pkt. 4.3). Moderate induktorer av CYP3A og P-gp, som efavirenz, kan også redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 metabolismeveier), som atazanavir/kobicistat, kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke CYP3A4-hemmere alene (f.eks. vorikonazol) eller sterke hemmere av CYP3A4 og P-gp sammen (f.eks. kobicistat) resulterer ikke i en klinisk relevant økning i eksponering for lenakapavir.

Effekt av lenakapavir på farmakokinetikken til andre legemidler

Lenakapavir er en moderat hemmer av CYP3A. Forsiktighet er tilrådelig dersom Sunlenca administreres samtidig med et følsomt CYP3A-substrat med smal terapeutisk indeks. Lenakapavir er ikke en klinisk relevant hemmer av P-gp og BCRP, og hemmer ikke OATP.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Sunlenca og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av rifabutin kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva skal vurderes.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av johannesurt kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir	
Tenofovirafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av tenofovirafenamid.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med Sunlenca.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av PDE-5-hemmere kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Bruk av PDE-5-hemmere for pulmonal arteriell hypertensjon: Samtidig administrering med tadalafil anbefales ikke. Bruk av PDE-5-hemmere for erektil dysfunksjon: Sildenafil: En startdose på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mer enn 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> • For bruk ved behov: ikke mer enn 10 mg hver 72. time • For bruk én gang daglig: dosen skal ikke overskride 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDER (systemisk)		
Deksametason Hydrokortison/kortison	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Samtidig administrering av Sunlenca med kortikosteroider med eksponering som økes signifikant av CYP3A-hemmere, kan øke risikoen for Cushings syndrom og binyresuppresjon. Start med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåkning for sikkerhet.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Start lovastatin og simvastatin med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåkning for sikkerhet (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Det er ikke nødvendig med dosesjustering av atorvastatin.
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg enkeltdose; samtidig eller 3 dager etter lenakapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ C _{max} :↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av pitavastatin og rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeltdose)	Rosuvastatin: AUC:↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoksin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan økes når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig, og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon av digoksin anbefales.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdose; oral; samtidig administrering)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksymidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsiktighet er tilrådelig når midazolam eller triazolam administreres samtidig med Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdose; oral; 1 dag etter lenakapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksymidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av triazolam kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAC-er) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av DOAC kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	På grunn av potensiell blødningsrisiko kan det være nødvendig med dosejustering av DOAC. Se preparatomtalen for DOAC for mer informasjon om bruk i kombinasjon med moderate CYP3A- og P-gp-hemmere.
ANTIFUNGALE MIDLER		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (400 mg to ganger daglig/200 mg to ganger daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være økt når administrert samtidig med itrakonazol eller ketokonazol.	
H2-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang daglig, 2 timer før lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av famotidin.
ORALE PREVENSMIDLER		
Etinyløstradiol Progestiner	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og progestiner kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av etinyløstradiol og progestiner.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
KJØNNSBEKREFTENDE HORMONER		
17β-østradiol Antiandrogener Progesteron Testosteron	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av disse kjønnsbekreftende hormonene.

- a Fastende.
- b Denne studien ble utført med lenakapavir 300 mg enkeltdose administrert oralt.
- c Evaluert som en sterk induktor av CYP3A og en induktor av P-gp og UGT.
- d Etter måltid.
- e Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av UGT1A1 og P-gp.
- f Evaluert som en moderat induktor av CYP3A og en induktor av P-gp.
- g Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av P-gp.
- h Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en induktor av P-gp.
- i Denne studien ble utført med lenakapavir 600 mg enkeltdose etterfulgt av et oppstartsregime på 600 mg to ganger daglig i 2 dager; 600 mg enkeltdoser med lenakapavir ble administrert med hvert samtidig administrerte legemiddel.
- j Evaluert som et P-gp-substrat.
- k Tenofoviralfenamid omdannes til tenofovir *in vivo*.
- l Evaluert som et OATP-substrat.
- m Evaluert som et BCRP-substrat.
- n Evaluert som et CYP3A-substrat.
- o Aktiv hovedmetabolitt av midazolam.
- p Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A.
- q Denne studien ble utført med vorikonazol 400 mg oppstartsdose to ganger daglig i én dag etterfulgt av 200 mg vedlikeholdsdose to ganger daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av lenakapavir hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Sunlenca under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med Sunlenca nødvendig.

Amming

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Det er ukjent om lenakapavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Etter administrering til rotter under drektighet og diegiving ble lenakapavir påvist i lave nivåer i plasmaet til diende rotteavkom, uten effekt på diende avkom.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av lenakapavir på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av lenakapavir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sunlenca forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos svært behandlingserfarne voksne pasienter med hiv var reaksjoner på injeksjonsstedet (63 %) og kvalme (4 %).

Bivirkningstabell

En tabell over bivirkninger vises i tabell 3. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkningstabell

Frekvens ^a	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Ikke kjent	immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	kvalme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet ^b

a Frekvens basert på alle pasienter (kohort 1 og 2) i CAPELLA (se pkt. 5.1).

b Inkluderer opphovning på injeksjonsstedet, smerte, nodul, erytem, indurasjon, pruritus, ekstravasasjon, ubehag, masse, hematom, ødem og ulcus.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

De fleste pasientene hadde reaksjoner på injeksjonsstedet som var lette (grad 1, 42 %) eller moderate (grad 2, 18 %). Tre prosent av pasientene opplevde en alvorlig (grad 3) reaksjon på injeksjonsstedet som forsvant innen 1 til 8 dager. Ingen pasienter opplevde en reaksjon på injeksjonsstedet av grad 4. Median varighet for alle reaksjoner på injeksjonsstedet, med unntak av noder og indurasjoner, var 6 dager. Median varighet for noder og indurasjoner var henholdsvis 180 og 118 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Sunlenca består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status. Etersom lenakapavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at det fjernes i signifikant grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31

Virkningsmekanisme

Lenakapavir er en flertrinns, selektiv hemmer av hiv-1-kapsidfunksjonen, som bindes direkte til grensesnittet mellom kapsidprotein (CA)-underenhetene. Lenakapavir hemmer hiv-1-replikering ved å interferere med flere essensielle trinn i virusets livssyklus, inkludert kapsidmediert nukleusopptak av hiv-1 proviralt DNA (ved å blokkere binding av nukleusimportproteiner til kapsid), virussammensetning og -frigjøring (ved å interferere med gag-/gag-pol-funksjonen, noe som reduserer produksjonen av CA-underenheter) og kapsidkjerneformasjon (ved å forstyrre frekvensen av kapsidunderenhet-assosiasjon, noe som fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir i laboratorieisolater og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC-er, primære monocytter/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. Verdiene for EC₅₀ og selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierte fra henholdsvis 30 til 190 pM og 140 000 til > 1 670 000 for villtype (WT) hiv-1-virus. Proteinjustert EC₉₅ for lenakapavir var 4 nM (3,87 ng per ml) i MT-4 T-cellelinjen for villtype hiv-1-virus.

I en studie av lenakapavir i kombinasjon med representanter fra hovedklassene av antiretrovirale legemidler (nukleosid-reverstranskriptasehemmere [NRTI-er], ikke-nukleosid-reverstranskriptasehemmere [NNRTI-er], integrasehemmere [INSTI-er] og proteasehemmere [PI-er]) ble det observert synergistiske antivirale effekter. Ingen antagonisme ble observert for disse kombinasjonene.

Lenakapavir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 til 25 ganger mindre aktiv mot hiv-2-isolater sammenlignet med hiv-1.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-varianter med redusert følsomhet for lenakapavir er blitt selektert i cellekultur. *In vitro*-resistensseleksjoner med lenakapavir identifiserte 7 mutasjoner i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i kombinasjon av to. Fenotypisk følsomhet for lenakapavir ble redusert 4 til > 3226 ganger i forhold til WT-virus. Hiv-1-varianter med > 10 ganger reduksjon i følsomhet for lenakapavir sammenlignet med WT-virus viste svekket replikeringsevne i primære humane CD4+ T-lymfocytter og makrofager (henholdsvis 0,03–28 % og 1,9–72 % av WT-virus).

I GS-US-200-4625 («CAPELLA») oppfylte 29 % (21/72) av svært behandlingserfarne pasienter kriteriene for resistensanalyser til og med uke 52 (hiv-1-RNA \geq 50 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt [suboptimal virologisk respons i uke 4, virologisk gjenoppblussing eller viremi ved siste besøk]) og ble analysert for lenakapavir-relatert mutasjonsforekomst. Lenakapavir-relaterte kapsidmutasjoner ble funnet hos 11,1 % (n = 8) av disse pasientene. M66I CA-mutasjonen ble observert hos 8,3 % (n = 6) av pasientene, alene eller i kombinasjon med andre Sunlenca-relaterte kapsidmutasjoner inkludert N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C og T107A. Én pasient hadde en K70H CA-mutasjonsforekomst sammen med T107T/N, og én pasient hadde forekomst av både Q67H og K70R i CA.

Fenotypiske analyser indikerte at M66I- og K70H-mutasjonene var relatert til en gjennomsnittlig reduksjon i lenakapavir-følsomhet på henholdsvis 234 ganger og 265 ganger sammenlignet med WT. Q67H + K70R CA-resistensmønsteret var relatert til en 15 ganger reduksjon i lenakapavir-følsomhet.

Kryssresistens

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir *in vitro* ble bestemt mot et bredt spekter av hiv-1-stedsrettede mutanter og pasientavlede hiv-1-isolater med resistens mot de 4 hovedklassene av antiretroviral legemidler (NRTI-er, NNRTI-er, INSTI-er og PI-er; n = 58) så vel som mot virus resistente mot modningshemmere (n = 24) og virus resistente mot inngangshemmerklassen (EI-er) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse dataene indikerte at lenakapavir forble fullt aktiv mot alle varianter testet, og demonstrerte dermed en ikke-overlappende resistensprofil. I tillegg var den antivirale aktiviteten til lenakapavir i pasientisolater upåvirket av tilstedeværelsen av naturlig forekommende gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundig QT/QTc-studie med paralleldesign hadde lenakapavir ingen klinisk relevant effekt på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutiske eksponeringer for lenakapavir (9 ganger høyere enn de terapeutiske eksponeringene for Sunlenca) var den predikerte gjennomsnittlige (øvre 90 % konfidensintervall) økningen i QTcF-intervall 2,6 (4,8) msek, og det var ingen relasjon (p = 0,36) mellom observerte lenakapavir-plasmakonsentrasjoner og endring i QTcF.

Kliniske data

Effekt og sikkerhet av Sunlenca hos hiv-1-infiserte, svært behandlingserfarne pasienter med multilegemiddelresistens er basert på 52-ukers data fra en delvis randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind multisenterstudie, GS-US-200-4625 («CAPELLA»).

CAPELLA ble utført hos 72 svært behandlingserfarne pasienter med multiklasse-resistent hiv-1. Pasientene måtte ha en virusmengde ≥ 400 kopier/ml, dokumentert resistens mot minst to antiretrovirale legemidler fra hver av minst 3 av de 4 klassene av antiretrovirale legemidler (NRTI, NNRTI, PI og INSTI) og ikke mer enn 2 fullt aktive antiretrovirale legemidler fra de 4 klassene av antiretrovirale legemidler gjenværende ved baseline som følge av resistens, intolerabilitet, legemiddeltilgang, kontraindikasjon eller andre sikkerhetshensyn.

Studien bestod av to kohorter. Pasientene ble inkludert i den randomiserte kohorten (kohort 1, n = 36) hvis de hadde en nedgang i hiv-1-RNA $< 0,5 \log_{10}$ sammenlignet med screeningbesøket. Pasientene ble inkludert i den ikke-randomiserte kohorten (kohort 2, n = 36) hvis de hadde en nedgang i hiv-1-RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ sammenlignet med screeningbesøket, eller etter at kohort 1 nådde sin planlagte gruppestørrelse. Pasientene fikk administrert henholdsvis 600 mg, 600 mg og 300 mg lenakapavir oralt på dag 1, 2 og 8, etterfulgt av 927 mg subkutant på dag 15, og 927 mg subkutant hver 6. måned deretter (se pkt. 5.2).

I den 14-dagers funksjonelle monoterapiperioden ble pasientene i kohort 1 randomisert i et 2:1-forhold på blindet vis, til å motta enten lenakapavir eller placebo, mens de fortsatte sitt mislykkede regime. Etter den funksjonelle monoterapiperioden fortsatte pasientene som hadde fått Sunlenca, med Sunlenca sammen med et OBR; pasientene som hadde fått placebo i denne perioden, begynte med Sunlenca sammen med et OBR.

De fleste av pasientene i kohort 1 var menn (72 %), hvite (46 %) eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse (46 %) og mellom 24 og 71 år (gjennomsnitt [SD]: 52 [11,2] år). Ved baseline var median virusmengde og CD4+ celleantall henholdsvis 4,5 \log_{10} kopier/ml (område 2,33 til 5,40) og 127 celler/mm³ (område 6 til 827). De fleste (53 %) av pasientene hadde ingen fullt aktive legemidler i sitt innledende mislykkede regime.

Pasientene i kohort 2 begynte med Sunlenca og et OBR på dag 1.

De fleste av pasientene i kohort 2 var menn (78 %), hvite (36 %), mørkhudete av afrikansk opprinnelse (31 %) eller asiatiske (33 %) og mellom 23 og 78 år (gjennomsnitt [SD]: 48 [13,7] år). Ved baseline var median virusmengde og CD4+ celleantall henholdsvis 4,5 log₁₀ kopier/ml (område 1,28 til 5,70) og 195 celler/mm³ (område 3 til 1296). I kohort 2 hadde 31 % av pasientene ingen fullt aktive legemidler, 42 % hadde 1 fullt aktivt legemiddel, og 28 % hadde 2 eller flere fullt aktive legemidler i sitt innledende mislykkede regime.

Det primære endepunktet for effekt var andelen pasienter i kohort 1 som oppnådde en reduksjon fra baseline i hiv-RNA $\geq 0,5$ log₁₀ kopier/ml på slutten av den funksjonelle monoterapi-perioden. Resultatene av analysen av primært endepunkt demonstrerte overlegenheten til Sunlenca sammenlignet med placebo, som vist i tabell 4.

Tabell 4: Andel av pasientene som oppnådde en reduksjon i virusmengde $\geq 0,5$ log₁₀ (kohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andel av pasientene som oppnådde en reduksjon i virusmengde $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Behandlingsforskjell (95 % KI); p-verdi	70,8 % (34,9 % til 90,0 %); p < 0,0001	

Resultatene ved uke 26 og 52 er gitt i tabell 5 og tabell 6.

Tabell 5: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml og < 200 kopier/ml) ved uke 26^a og 52^b med Sunlenca pluss OBR i CAPELLA-studien (kohort 1)

	Sunlenca pluss OBR (n = 36)	
	Uke 26	Uke 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 i uke 26- eller uke 52-vinduet	0	3 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	0	0
Seponert studielegemiddel av andre grunner ^e og siste tilgjengelige hiv-1-RNA < 50 kopier/ml eller < 200 kopier/ml	0	3 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	0	0

a Uke 26-vindu var mellom dag 184 og 232 (inklusive).

b Uke 52-vindu var mellom dag 324 og 414 (inklusive).

c Inkluderer pasienter som hadde henholdsvis ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml i uke 26- eller 52-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt; pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på henholdsvis ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml.

d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data under behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Tabell 6: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) etter baseline-kovariater ved uke 26^a og 52^b med Sunlenca pluss OBR i CAPELLA-studien (kohort 1)

	Sunlenca pluss OBR (n = 36)	
	Uke 26	Uke 52
Virusmengde i plasma ved baseline (kopier/ml)		
$\leq 100\ 000$	86 % (25/29)	86 % (25/29)
$> 100\ 000$	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ ved baseline (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)

	Sunlenca pluss OBR (n = 36)	
	Uke 26	Uke 52
INSTI-resistensprofil ved baseline		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Uten INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antall fullt aktive ARV-legemidler i OBR		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Bruk av DTG og/eller DRV i OBR		
Med DTG og DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG, uten DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Uten DTG, med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Uten DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrasehemmer; OBR = optimert bakgrunnsregime

a Uke 26-vindu var mellom dag 184 og 232 (inklusive).

b Uke 52-vindu var mellom dag 324 og 414 (inklusive).

I kohort 1, ved uke 26 og 52, var gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall 81 celler/mm³ (område: -101 til 522) og 83 celler/mm³ (område: -194 til 467).

I kohort 2, ved uke 26, oppnådde 81 % (29/36) av pasientene hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, og gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall var 98 celler/mm³ (område: -103 til 459).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sunlenca i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lenakapavir-eksponeringene (AUC_{tau}, C_{max} og C_{trough}) var 29 % til 84 % høyere hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon sammenlignet med forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Absorpsjon

Subkutan administrering

Lenakapavir absorberes fullstendig etter subkutan administrering. På grunn av langsom frigjøring fra stedet for subkutan administrering, er absorpsjonsprofilen til subkutan administrert lenakapavir kompleks, med maksimal plasmakonsentrasjonen 84 dager etter dosering.

Oral administrering

Lenakapavir absorberes etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon ca. 4 timer etter administrering av Sunlenca. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lenakapavir er lav (ca. 6 til 10 %). Lenakapavir er et substrat av P-gp.

AUC, C_{max} og T_{max} for lenakapavir var sammenlignbar etter administrering av et fettfattig (~400 kcal, 25 % fett) eller fettriakt (~1000 kcal, 50 % fett) måltid i forhold til fastende forhold. Oral lenakapavir kan administreres uten hensyn til mat.

Farmakokinetiske parametere

Simulerte eksponeringer ved steady state for lenakapavir etter anbefalt doseringsregime hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv er oppgitt i tabell 7.

Tabell 7: Farmakokinetiske parametre for lenakapavir etter oral og subkutan administrering

Parameter Gjennomsnitt (%CV) ^a	Dag 1 og 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 til dag 15	Dag 15 til slutten av måned 6	Steady state
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (t•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 = variasjonskoeffisient; s.c. = subkutant

a Simulerte eksponeringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for lenakapavir ved steady state var 976 liter hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Lenakapavir er sterkt bundet til plasmaproteiner (ca. 99,8 %, basert på *in vivo*-data).

Biotransformasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av radiomerket lenakapavir hos friske forsøkspersoner ble 76 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet fra feces og < 1 % fra urin. Uendret lenakapavir var den dominerende enheten i plasma (69 %) og feces (33 %). Metabolisme hadde en mindre rolle i eliminasjonen av lenakapavir. Lenakapavir ble metabolisert via oksidasjon, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidering, heksosekonjugering, pentosekonjugering og glutationkonjugering; primært via CYP3A4 og UGT1A1. Ingen enkeltstående sirkulerende metabolitt utgjorde > 10 % av legemiddelrelatert eksponering i plasma.

Eliminasjon

Median halveringstid etter oral og subkutan administrering varierte fra henholdsvis 10 til 12 dager og 8 til 12 uker. Lenakapavir-clearance var 3,62 liter/time hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter oral administrering er ikke-lineær og mindre enn doseproporsjonal i doseområdet 50 til 1800 mg.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter subkutan injeksjon (309 mg/ml) er doseproporsjonal i doseområdet 309 til 927 mg.

Andre spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser ved bruk av data fra studier med voksne personer, inkludert et begrenset antall eldre pasienter (n = 5; ≥ 65 til 78 år), identifiserte ikke noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for lenakapavir som følge av alder, kjønn, etnisk tilhørighet eller vekt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert fase 1-studie hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B). Den gjennomsnittlige eksponeringen (total og ubundet) for lenakapavir var henholdsvis 1,47 til 2,84 ganger og 2,61 til 5,03 ganger høyere for AUC_{inf} og C_{max} , hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Imidlertid anses ikke denne økningen som klinisk relevant basert på eksponeringsresponsen for lenakapavir.

Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert studie hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minutt). Eksponeringen for lenakapavir var økt (henholdsvis 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon; imidlertid ble økningen ikke ansett som klinisk relevant. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom, inkludert de som får dialyse (se pkt. 4.2). Ettersom lenakapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, er det ikke forventet av dialyse endrer eksponeringen for lenakapavir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Lenakapavir var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser.

Lenakapavir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus ved doser på opptil 300 mg/kg/dose én gang hver 13. uke, som resulterte i eksponering på ca. 60 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose. En 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter pågår.

I avkom fra rotte- og kaninhunner behandlet med lenakapavir under drektighet, var det ingen toksikologisk signifikante effekter på utviklingsrelaterte endepunkter.

Hos rotter ble fertilitet hos hanner og hunner ikke påvirket ved lenakapavireksponeringer opptil 8 ganger human eksponering ved anbefalt dose for mennesker (RHD). Hos rotter og kaniner ble ikke embryoføtal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil henholdsvis 21 og 172 ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter ble ikke pre- og postnatal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil 7 ganger human eksponering ved RHD.

Overføring av lenakapavir fra maternale til neonatale rotter ble observert i en prenatal og postnatal utviklingsstudie, men det er ikke kjent om overføringen forekom via placenta eller melk; dermed er potensialet for at lenakapavir går inn placenta eller utskilles i morsmelk hos mennesker ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Makrogol (E 1521)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Etter at oppløsningen er trukket opp i sprøytene, skal injeksjonsvæskene brukes umiddelbart, fra et mikrobiologisk synspunkt. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 4 timer ved 25 °C utenfor pakningen.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstidene og -betingelsene under bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sunlenca injeksjonsvæske er pakket i et doseringssett som inneholder:

- 2 gjennomsiktige hetteglass, hvert med 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hetteglassene er forseglet med en elastomerisk butylgummipropp og en forsegling av aluminium med vippetopp;
- 2 tilgangsenheter for hetteglass, 2 engangssprøyter og 2 sikkerhetsinjeksjonsnåler til subkutan injeksjon (22 gauge, 12,7 mm).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruk aseptisk teknikk. Inspiser oppløsningen i hetteglassene visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrering. Sunlenca injeksjonsvæske er en gul til brun oppløsning. Sunlenca injeksjonsvæske skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller hvis den inneholder partikler. Etter at oppløsningen er trukket opp fra hetteglassene, skal subkutane injeksjoner administreres så snart som mulig.

Komponentene i injeksjonssettet er kun til engangsbruk. Tilgangsenhet for hetteglass skal anvendes. For full dose kreves to 1,5 ml injeksjoner.

Fullstendige instruksjoner for bruk og håndtering av Sunlenca injeksjonsvæske er gitt i pakningsvedlegget (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1671/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lenakapavirnatrimum tilsvarende 300 mg lenakapavir (lenacapavir).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Beige, kapselformet, filmdrasjert tablett med målene 10 mm x 21 mm, merket med «GSI» på den ene siden av tablett og «62L» på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sunlenca-tablett, i kombinasjon med annet/andre antiretroviralt/antiretrovirale legemiddel/legemidler, er indisert til behandling av voksne med multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon som det ellers ikke er mulig å konstruere et suppressivt antiviralt regime for oral startdose før administrering av langtidsvirkende injeksjon med lenakapavir (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal foreskrives av en lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Før oppstart av behandling med lenakapavir skal helsepersonellet nøye utvelge pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonsplanen og informere pasientene om viktigheten av å følge de planlagte doseringsbesøkene for å bidra til å opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viral gjenoppblussing og potensiell resistensutvikling assosiert med glemte doser. I tillegg skal helsepersonellet informere pasientene om viktigheten av å følge et optimert bakgrunnsregime (OBR) for ytterligere å redusere risikoen for viral gjenoppblussing og potensiell resistensutvikling.

Dosering

Oppstart av behandling med lenakapavir krever at Sunlenca filmdrasjerte tabletter tas som oral startdose før administrering av Sunlenca-injeksjon.

Oppstart

På behandlingsdag 1 og dag 2 er anbefalt dose Sunlenca 600 mg per dag tatt oralt. På behandlingsdag 8 er anbefalt dose 300 mg tatt oralt. Deretter, på behandlingsdag 15, er anbefalt dose 927 mg administrert ved subkutan injeksjon.

Tabell 1: Anbefalt behandlingsregime for Sunlenca: tidsplan for oppstart

Behandlingstid	Dosering av Sunlenca: oppstart
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 tablett)
Dag 15	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^a)

a To injeksjoner, hver på et separat sted i abdomen.

Glemt dose

Hvis den orale dosen på dag 2 (600 mg) glemmes i:

- færre enn 6 dager, skal pasienten ta 600 mg så snart mulig og 300 mg på dag 8.
- 6 dager eller mer, skal pasienten ta 600 mg så snart som mulig og 300 mg på dag 15.

Hvis den orale dosen på dag 8 (300 mg) glemmes i:

- færre enn 6 dager, skal pasienten ta 300 mg så snart mulig.
- 6 dager eller mer, skal pasienten ta 300 mg på dag 15.

Uansett tidspunktet for inntak av den orale dosen på dag 2 eller dag 8, skal subkutan injeksjon administreres på dag 15 som beskrevet i tabell 1.

Dersom pasienten kaster opp innen 3 timer etter å ha tatt den orale dosen av Sunlenca, skal en ny oral dose tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 3 timer etter å ha tatt en oral dose av Sunlenca, er det ikke nødvendig å ta en ny dose av Sunlenca, og det planlagte doseringsregimet skal fortsette.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/minutt). Sunlenca har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCl < 15 ml/minutt eller på nyreerstatningsterapi) (se pkt. 5.2), og derfor skal Sunlenca brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Sunlenca hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B). Sunlenca har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2), og derfor skal Sunlenca brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Sunlenca hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Sunlenca-tabletter skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Den filmdrasjerte tablett skal ikke tygges, knuses eller deles, da effekten på lenakapavirabsorpsjon ikke er undersøkt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som:

- antimykobakterielle midler: rifampicin
- antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin
- plantebaserte legemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

(se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av kombinert antiretroviral behandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreaktivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at Sunlenca eller annen antiretroviral behandling ikke helbreder hiv-infeksjon, og at de kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og derfor bør holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering med legemidler som er moderate induktorer av CYP3A og P-gp (f.eks. efavirenz), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med legemidler som er sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 metabolismeveier), som atazanavir/kobicistat, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til lenacapavir

Lenacapavir er et substrat av CYP3A, P-gp og UGT1A1. Sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som rifampicin, kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenacapavir signifikant, noe som resulterer i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling, og derfor er samtidig administrering kontraindisert (se pkt. 4.3). Moderate induktorer av CYP3A og P-gp, som efavirenz, kan også redusere plasmakonsentrasjonen av lenacapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 metabolismeveier), som atazanavir/kobicistat, kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke CYP3A4-hemmere alene (f.eks. vorikonazol) eller sterke hemmere av CYP3A4 og P-gp sammen (f.eks. kobicistat) resulterer ikke i en klinisk relevant økning i eksponering for lenakapavir.

Effekt av lenakapavir på farmakokinetikken til andre legemidler

Lenakapavir er en moderat hemmer av CYP3A. Forsiktighet er tilrådelig dersom Sunlenca administreres samtidig med et følsomt CYP3A-substrat med smal terapeutisk indeks. Lenakapavir er ikke en klinisk relevant hemmer av P-gp og BCRP, og hemmer ikke OATP.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Sunlenca og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av rifabutin kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva skal vurderes.
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av johannesurt kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir, noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg én gang daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	
Tenofovirafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av tenofovirafenamid.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med Sunlenca.
FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av PDE-5-hemmere kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Bruk av PDE-5-hemmere for pulmonal arteriell hypertensjon: Samtidig administrering med tadalafil anbefales ikke. Bruk av PDE-5-hemmere for erektil dysfunksjon: Sildenafil: En startdose på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mer enn 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> For bruk ved behov: ikke mer enn 10 mg hver 72. time For bruk én gang daglig: dosen skal ikke overskride 2,5 mg

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
KORTIKOSTEROIDER (systemisk)		
Deksametason Hydrokortison/kortison	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Samtidig administrering av Sunlenca med kortikosteroider med eksponering som økes signifikant av CYP3A-hemmere, kan øke risikoen for Cushings syndrom og binyresuppresjon. Start med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåkning for sikkerhet.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Start lovastatin og simvastatin med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåkning for sikkerhet (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Det er ikke nødvendig med dosejustering av atorvastatin.
Pitavastatin ^{d,i,1} (2 mg enkeltdose; samtidig eller 3 dager etter lenakapavir)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av pitavastatin og rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeltdose)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoksin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig, og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon av digoksin anbefales.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeltdose; oral; samtidig administrering)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksymidazolam°: AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsiktighet er tilrådelig når midazolam eller triazolam administreres samtidig med Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2.5 mg enkeltdose; oral; 1 dag etter lenakapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksymidazolam°: AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av triazolam kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAC-er) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av DOAC kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	På grunn av potensiell blødningsrisiko kan det være nødvendig med dosejustering av DOAC. Se preparatomtalen for DOAC for mer informasjon om bruk i kombinasjon med moderate CYP3A- og P-gp-hemmere.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Sunlenca
ANTIFUNGALE MIDLER		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (400 mg to ganger daglig/200 mg to ganger daglig)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være økt når administrert samtidig med itrakonazol eller ketakonazol.	
H2-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang daglig, 2 timer før lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av famotidin.
ORALE PREVENJONSMIDLER		
Etinyløstradiol Progestiner	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og progestiner kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av etinyløstradiol og progestiner.
KJØNNSEKREFTENDE HORMONER		
17β-østradiol Antiandrogener Progesteron Testosteron	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av disse kjønnsbekreftende hormonene.

a Fastende.

b Denne studien ble utført med lenakapavir 300 mg enkeltdose administrert oralt.

c Evaluert som en sterk induktor av CYP3A og en induktor av P-gp og UGT.

d Etter måltid.

e Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av UGT1A1 og P-gp.

f Evaluert som en moderat induktor av CYP3A og en induktor av P-gp.

g Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av P-gp.

h Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A og en hemmer og induktor av P-gp.

i Denne studien ble utført med lenakapavir 600 mg enkeltdose etterfulgt av et oppstartsregime på 600 mg to ganger daglig i 2 dager; 600 mg enkeltdoser med lenakapavir ble administrert med hvert samtidig administrerte legemiddel.

j Evaluert som et P-gp-substrat.

k Tenofoviralfenamid omdannes til tenofovir *in vivo*.

l Evaluert som et OATP-substrat.

m Evaluert som et BCRP-substrat.

n Evaluert som et CYP3A-substrat.

o Aktiv hovedmetabolitt av midazolam.

p Evaluert som en sterk hemmer av CYP3A.

q Denne studien ble utført med vorikonazol 400 mg oppstartsdose to ganger daglig i én dag etterfulgt av 200 mg vedlikeholdsdose to ganger daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av lenakapavir hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitetsparametere, svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak anbefales det at Sunlenca ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med Sunlenca nødvendig.

Amming

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Det er ukjent om lenakapavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Etter administrering til rotter under drektighet og diegiving ble lenakapavir påvist i lave nivåer i plasmaet til diende rotteavkom, uten effekt på diende avkom.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av lenakapavir på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av lenakapavir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sunlenca forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos svært behandlingserfarne voksne pasienter med hiv var kvalme (4 %).

Bivirkningstabell

En tabell over bivirkninger vises i tabell 3. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkningstabell

Frekvens ^a	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Ikke kjent	immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	kvalme

a Frekvens basert på alle pasienter (kohort 1 og 2) i CAPELLA (se pkt. 5.1).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunrekonstitusjonsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Sunlenca består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status. Ettersom lenakapavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at det fjernes i signifikant grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31

Virkningsmekanisme

Lenakapavir er en flertrinns, selektiv hemmer av hiv-1-kapsidfunksjonen, som bindes direkte til grensesnittet mellom kapsidprotein (CA)-underenheter. Lenakapavir hemmer hiv-1-replikering ved å interferere med flere essensielle trinn i virusets livssyklus, inkludert kapsidmediert nukleusopptak av hiv-1 proviralt DNA (ved å blokkere binding av nukleusimportproteiner til kapsid), virussammensetning og -frigjøring (ved å interferere med gag-/gag-pol-funksjonen, noe som reduserer produksjonen av CA-underenheter) og kapsidkjerneformasjon (ved å forstyrre frekvensen av kapsidunderenhet-assosiasjon, noe som fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir i laboratorieisolater og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC-er, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺ T-lymfocytter. Verdiene for EC₅₀ og selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierte fra henholdsvis 30 til 190 pM og 140 000 til > 1 670 000 for villtype (WT) hiv-1-virus. Proteinjustert EC₉₅ for lenakapavir var 4 nM (3,87 ng per ml) i MT-4 T-cellelinjen for villtype hiv-1-virus.

I en studie av lenakapavir i kombinasjon med representanter fra hovedklassene av antiretrovirale legemidler (nukleosid-reverstranskriptasehemmere [NRTI-er], ikke-nukleosid-reverstranskriptasehemmere [NNRTI-er], integrasehemmere [INSTI-er] og proteasehemmere [PI-er]) ble det observert synergistiske antivirale effekter. Ingen antagonisme ble observert for disse kombinasjonene.

Lenakapavir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 til 25 ganger mindre aktiv mot hiv-2-isolater sammenlignet med hiv-1.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-varianter med redusert følsomhet for lenakapavir er blitt selektert i cellekultur. *In vitro*-resistensseleksjoner med lenakapavir identifiserte 7 mutasjoner i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i kombinasjon av to. Fenotypisk følsomhet for lenakapavir ble redusert 4 til > 3226 ganger i forhold til WT-virus. Hiv-1-varianter med > 10 ganger reduksjon i følsomhet for lenakapavir sammenlignet med WT-virus viste svekket replikeringsevne i primære humane CD4⁺ T-lymfocytter og makrofager (henholdsvis 0,03–28 % og 1,9–72 % av WT-virus).

I GS-US-200-4625 («CAPELLA») oppfylte 29 % (21/72) av svært behandlingserfarne pasienter kriteriene for resistensanalyser til og med uke 52 (hiv-1-RNA \geq 50 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt [suboptimal virologisk respons i uke 4, virologisk gjenoppblussing eller viremi ved siste besøk])

og ble analysert for lenakapavir-relatert mutasjonsforekomst. Lenakapavir-relaterte kapsidmutasjoner ble funnet hos 11,1 % (n = 8) av disse pasientene. M66I CA-mutasjonen ble observert hos 8,3 % (n = 6) av pasientene, alene eller i kombinasjon med andre Sunlenca-relaterte kapsidmutasjoner inkludert N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C og T107A. Én pasient hadde en K70H CA-mutasjonsforekomst sammen med T107T/N, og én pasient hadde forekomst av både Q67H og K70R i CA.

Fenotypiske analyser indikerte at M66I- og K70H-mutasjonene var relatert til en gjennomsnittlig reduksjon i lenakapavir-følsomhet på henholdsvis 234 ganger og 265 ganger sammenlignet med WT. Q67H + K70R CA-resistensmønsteret var relatert til en 15 ganger reduksjon i lenakapavir-følsomhet.

Kryssresistens

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir *in vitro* ble bestemt mot et bredt spekter av hiv-1-stedsrettede mutanter og pasientavlede hiv-1-isolater med resistens mot de 4 hovedklassene av antiretroviral legemidler (NRTI-er, NNRTI-er, INSTI-er og PI-er; n = 58) så vel som mot virus resistente mot modningshemmere (n = 24) og virus resistente mot inngangshemmerklassen (EI-er) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse dataene indikerte at lenakapavir forble fullt aktiv mot alle varianter testet, og demonstrerte dermed en ikke-overlappende resistensprofil. I tillegg var den antivirale aktiviteten til lenakapavir i pasientisolater upåvirket av tilstedeværelsen av naturlig forekommende gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundig QT/QTc-studie med paralleldesign hadde lenakapavir ingen klinisk relevant effekt på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutiske eksponeringer for lenakapavir (9 ganger høyere enn de terapeutiske eksponeringene for Sunlenca) var den predikerte gjennomsnittlige (øvre 90 % konfidensintervall) økningen i QTcF-intervall 2,6 (4,8) msec, og det var ingen relasjon (p = 0,36) mellom observerte lenakapavir-plasmakonsentrasjoner og endring i QTcF.

Kliniske data

Effekt og sikkerhet av Sunlenca hos hiv-1-infiserte, svært behandlingserfarne pasienter med multilegemiddelresistens er basert på 52-ukers data fra en delvis randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind multisenterstudie, GS-US-200-4625 («CAPELLA»).

CAPELLA ble utført hos 72 svært behandlingserfarne pasienter med multiklasse-resistent hiv-1. Pasientene måtte ha en virusmengde ≥ 400 kopier/ml, dokumentert resistens mot minst to antiretrovirale legemidler fra hver av minst 3 av de 4 klassene av antiretrovirale legemidler (NRTI, NNRTI, PI og INSTI) og ikke mer enn 2 fullt aktive antiretrovirale legemidler fra de 4 klassene av antiretrovirale legemidler gjenværende ved baseline som følge av resistens, intolerabilitet, legemiddeltilgang, kontraindikasjon eller andre sikkerhetshensyn.

Studien bestod av to kohorter. Pasientene ble inkludert i den randomiserte kohorten (kohort 1, n = 36) hvis de hadde en nedgang i hiv-1-RNA $< 0,5 \log_{10}$ sammenlignet med screeningbesøket. Pasientene ble inkludert i den ikke-randomiserte kohorten (kohort 2, n = 36) hvis de hadde en nedgang i hiv-1-RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ sammenlignet med screeningbesøket, eller etter at kohort 1 nådde sin planlagte gruppestørrelse. Pasientene fikk administrert henholdsvis 600 mg, 600 mg og 300 mg lenakapavir oralt på dag 1, 2 og 8, etterfulgt av 927 mg subkutant på dag 15, og 927 mg subkutant hver 6. måned deretter (se pkt. 5.2).

I den 14-dagers funksjonelle monoterapiperioden ble pasientene i kohort 1 randomisert i et 2:1-forhold på blindet vis, til å motta enten lenakapavir eller placebo, mens de fortsatte sitt mislykkede regime.. Etter den funksjonelle monoterapiperioden fortsatte pasientene som hadde fått Sunlenca, med Sunlenca sammen med et OBR; pasientene som hadde fått placebo i denne perioden, begynte med Sunlenca sammen med et OBR.

De fleste av pasientene i kohort 1 var menn (72 %), hvite (46 %) eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse (46 %) og mellom 24 og 71 år (gjennomsnitt [SD]: 52 [11,2] år). Ved baseline var median virusmengde og CD4+ celleantall henholdsvis 4,5 log₁₀ kopier/ml (område 2,33 til 5,40) og 127 celler/mm³ (område 6 til 827). De fleste (53 %) av pasientene hadde ingen fullt aktive legemidler i sitt innledende mislykkede regime.

Pasientene i kohort 2 begynte med Sunlenca og et OBR på dag 1.

De fleste av pasientene i kohort 2 var menn (78 %), hvite (36 %), mørkhudete av afrikansk opprinnelse (31 %) eller asiatiske (33 %) og mellom 23 og 78 år (gjennomsnitt [SD]: 48 [13,7] år). Ved baseline var median virusmengde og CD4+ celleantall henholdsvis 4,5 log₁₀ kopier/ml (område 1,28 til 5,70) og 195 celler/mm³ (område 3 til 1296). I kohort 2 hadde 31 % av pasientene ingen fullt aktive legemidler, 42 % hadde 1 fullt aktivt legemiddel, og 28 % hadde 2 eller flere fullt aktive legemidler i sitt innledende mislykkede regime.

Det primære endepunktet for effekt var andelen pasienter i kohort 1 som oppnådde en reduksjon fra baseline i hiv-RNA $\geq 0,5$ log₁₀ kopier/ml på slutten av den funksjonelle monoterapiperioden. Resultatene av analysen av primært endepunkt demonstrerte overlegenheten til Sunlenca sammenlignet med placebo, som vist i tabell 4.

Tabell 4: Andel av pasientene som oppnådde en reduksjon i virusmengde $\geq 0,5$ log₁₀ (kohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andel av pasientene som oppnådde en reduksjon i virusmengde $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Behandlingsforskjell (95 % KI); p-verdi	70,8 % (34,9 % til 90,0 %); p < 0,0001	

Resultatene ved uke 26 og 52 er gitt i tabell 5 og tabell 6.

Tabell 5: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml og < 200 kopier/ml) ved uke 26^a og 52^b med Sunlenca pluss OBR i CAPELLA-studien (kohort 1)

	Sunlenca pluss OBR (n= 36)	
	Uke 26	Uke 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 i uke 26- eller uke 52-vinduet	0	3 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	0	0
Seponert studielegemiddel av andre grunner ^e og siste tilgjengelige hiv-1-RNA < 50 kopier/ml eller < 200 kopier/ml	0	3 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	0	0

a Uke 26-vindu var mellom dag 184 og 232 (inklusive).

b Uke 52-vindu var mellom dag 324 og 414 (inklusive).

c Inkluderer pasienter som hadde henholdsvis ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml i uke 26- eller 52-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt; pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på henholdsvis ≥ 50 kopier/ml eller ≥ 200 kopier/ml.

d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data under behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Tabell 6: Virologiske resultater (hiv-1-RNA < 50 kopier /ml) etter baseline-kovariater ved uke 26^a og 52^b med Sunlenca pluss OBR i CAPELLA-studien (kohort 1)

	Sunlenca pluss OBR (n = 36)	
	Uke 26	Uke 52
Virusmengde i plasma ved baseline (kopier/ml)		
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ ved baseline (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
INSTI-resistensprofil ved baseline		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Uten INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antall fullt aktive ARV-legemidler i OBR		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Bruk av DTG og/eller DRV i OBR		
Med DTG og DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG, uten DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Uten DTG, med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Uten DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrasehemmer; OBR = optimert bakgrunnsregime

a Uke 26-vindu var mellom dag 184 og 232 (inklusive).

b Uke 52-vindu var mellom dag 324 og 414 (inklusive).

I kohort 1, ved uke 26 og 52, var gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall 81 celler/mm³ (område: -101 til 522) og 83 celler/mm³ (område: -194 til 467).

I kohort 2, ved uke 26, oppnådde 81 % (29/36) av pasientene hiv-1-RNA < 50 kopier /ml, og gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+ celleantall var 98 celler/mm³ (område: -103 til 459).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sunlenca i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lenakapavir-eksponeringene (AUC_{tau}, C_{max} og C_{trough}) var 29 % til 84 % høyere hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon sammenlignet med forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Absorpsjon

Oral administrering

Lenakapavir absorberes etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon ca. 4 timer etter administrering av Sunlenca. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lenakapavir er lav (ca. 6 til 10 %). Lenakapavir er et substrat av P-gp.

AUC, C_{max} og T_{max} for lenakapavir var sammenlignbar etter administrering av et fettfattig (~400 kcal, 25 % fett) eller fettriakt (~1000 kcal, 50 % fett) måltid i forhold til fastende forhold. Oral lenakapavir kan administreres uten hensyn til mat.

Subkutan administrering

Lenakapavir absorberes fullstendig etter subkutan administrering. På grunn av den langsomme frigjøringen fra stedet for subkutan administrering er absorpsjonsprofilen til subkutant administrert lenakapavir kompleks, med maksimal plasmakonsentrasjon 84 dager etter dosering.

Farmakokinetiske parametere

Simulerte eksponeringer ved steady state for lenakapavir etter anbefalt doseringsregime hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv er oppgitt i tabell 7.

Tabell 7: Farmakokinetiske parametre for lenakapavir etter oral og subkutan administrering

Parameter Gjennomsnitt (%CV) ^a	Dag 1 og 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 til dag 15	Dag 15 til slutten av måned 6	Steady state
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (t•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 = variasjonskoeffisient; s.c. = subkutant

a Simulerte eksponeringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for lenakapavir ved steady state var 976 liter hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Lenakapavir er sterkt bundet til plasmaproteiner (ca. 99,8 %, basert på *in vivo*-data).

Biotransformasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av radiomerket lenakapavir hos friske forsøkspersoner ble 76 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet fra feces og < 1 % fra urin. Uendret lenakapavir var den dominerende enheten i plasma (69 %) og feces (33 %). Metabolisme hadde en mindre rolle i elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir ble metabolisert via oksidasjon, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidering, heksosekonjugering, pentosekonjugering og glutationkonjugering; primært via CYP3A4 og UGT1A1. Ingen enkeltstående sirkulerende metabolitt utgjorde > 10 % av legemiddelrelatert eksponering i plasma.

Eliminasjon

Median halveringstid etter oral og subkutan administrering varierte fra henholdsvis 10 til 12 dager og 8 til 12 uker. Lenakapavir-clearance var 3,62 liter/time hos svært behandlingserfarne pasienter med hiv-1-infeksjon basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter oral administrering er ikke-lineær og mindre enn doseproporsjonal i doseområdet 50 til 1800 mg.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter subkutan injeksjon (309 mg/ml) er doseproporsjonal i doseområdet 309 til 927 mg.

Andre spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser ved bruk av data fra studier med voksne personer, inkludert et begrenset antall eldre pasienter (n = 5; ≥ 65 til 78 år) identifiserte ikke noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for lenakapavir som følge av alder, kjønn, etnisk tilhørighet eller vekt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert fase 1-studie hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B). Den gjennomsnittlige eksponeringen (total og ubundet) for lenakapavir var henholdsvis 1,47 til 2,84 ganger og 2,61 til 5,03 ganger høyere for AUC_{inf} og C_{max}, hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Imidlertid anses ikke denne økningen som klinisk relevant basert på eksponeringsresponsen for lenakapavir. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert studie hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minutt). Eksponeringen for lenakapavir var økt (henholdsvis 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon; imidlertid ble økningen ikke ansett som klinisk relevant. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom, inkludert de som får dialyse (se pkt. 4.2). Ettersom lenakapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, er det ikke forventet av dialyse endrer eksponeringen for lenakapavir.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Lenakapavir var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser.

Lenakapavir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus ved doser på opptil 300 mg/kg/dose én gang hver 13. uke, som resulterte i eksponering på ca. 60 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose. En 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter pågår.

I avkom fra rotte- og kaninhunner behandlet med lenakapavir under drektighet, var det ingen toksikologisk signifikante effekter på utviklingsrelaterte endepunkter.

Hos rotter ble fertilitet hos hanner og hunner ikke påvirket ved lenakapavireksponeringer opptil 8 ganger human eksponering ved anbefalt dose for mennesker (RHD). Hos rotter og kaniner ble ikke embryoføtal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil henholdsvis 21 og 172 ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter ble ikke pre- og postnatal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil 7 ganger human eksponering ved RHD.

Overføring av lenakapavir fra maternale til neonatale rotter ble observert i en prenatal og postnatal utviklingsstudie, men det er ikke kjent om overføringen forekom via placenta eller melk; dermed er potensialet for at lenakapavir går inn placenta eller utskilles i morsmelk hos mennesker ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Kopovidon
Magnesiumstearat (E 572)
Poloksamer

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sunlenca tabletter er pakket i barnesikker, gjennomsiktig blister av PVC/aluminium/papp. Blisteret er pakket med tørkemiddel av silikagel i en fleksibel laminert pose. Pakningsstørrelse på 5 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1671/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert enkelt-dose-hetteglass inneholder lenakapavir-natrium tilsvarende 463,5 mg lenakapavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også makrogol (E 1521) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 endosehetteglass
2 tilgangsenheter for hetteglass
2 sprøyter
2 injeksjonsnåler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEISIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1671/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning inj.
lenacapavir
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BAKSIDEKORT-BRUKSANVISNING (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

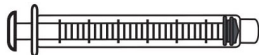
HETTEGLASS x2



TILGANSENHET FOR HETTEGLASS x2



SPRØYTE x2



INJEKSJONSNÅL x2



MERK: Komponentene er til engangsbruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

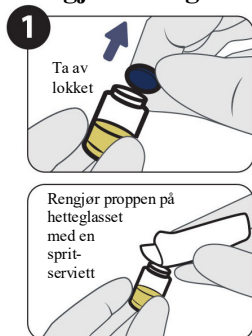
OBS!

- For full dose kreves **TO 1,5 ml injeksjoner**
- **TILGANSENHET FOR HETTEGLASS** skal anvendes

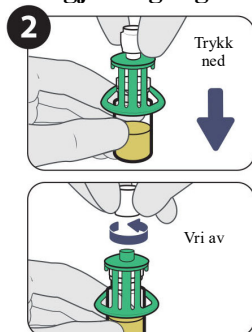
Sjekk at:

- hetteglasset inneholder en **gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke** er **skadet**
- legemidlet **ikke** er **utløpt på dato**

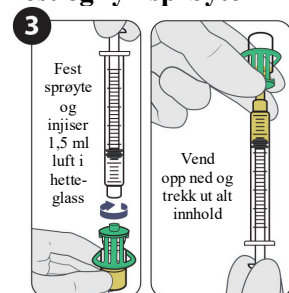
Klargjør hetteglasset



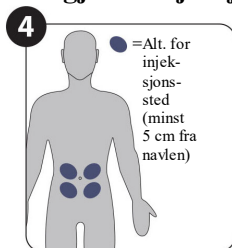
Klargjør tilgangsenhet for hetteglass



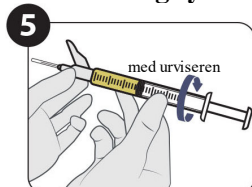
Fest og fyll sprøyten



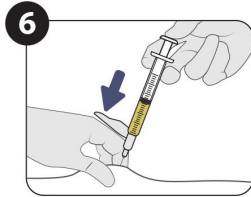
Klargjør et injeksjonssted på pasientens abdomen



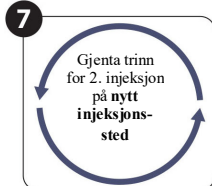
Fest nålen og fyll til 1,5 ml



Injiser 1,5 ml Sunlenca subkutan



Administrer 2. injeksjon



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE OG POSE (FILMDRASJERT TABLETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg filmdrasjerte tabletter
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lenakapavirnatrium tilsvarende 300 mg lenakapavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

5 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Riv opp eller bruk saks for å klippe ved den stiplede linjen. [Kun på pose]

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1671/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sunlenca [Kun på eske]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på eske]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN
[Kun på eske]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (blisterpakning med 5 tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunlenca 300 mg filmdrasjerte tabletter tabl.
lenacapavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Dag 1 Ta to tabletter

Dato: / /

Dag 2 Ta to tabletter

Dato: / /

Dag 8 Ta én tablett

Dato: / /

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning lenacapavir (lenacapavir)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Sunlenca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sunlenca
3. Hvordan du bruker Sunlenca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sunlenca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sunlenca er og hva det brukes mot

Sunlenca inneholder virkestoffet lenacapavir. Dette er et antiretroviralt legemiddel kjent som kapsidhemmer.

Sunlenca er et langtidsvirkende legemiddel og **brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler** til å behandle humant immunsviktvirus (hiv) type 1, viruset som forårsaker ervervet immunsviktsyndrom (aids).

Det brukes til å behandle hiv-infeksjon hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (for eksempel når andre antiretrovirale legemidler ikke er tilstrekkelig effektive eller ikke er egnet).

Behandling med Sunlenca i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre måten immunsystemet ditt (kroppens naturlige forsvar) fungerer på og redusere risikoen for utvikling av sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Sunlenca

Du skal ikke motta Sunlenca

- dersom du er allergisk overfor lenacapavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
 - **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfall
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ **Du skal ikke motta Sunlenca, og du skal snakke med legen din omgående** dersom du tror at noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Sunlenca

- **Snakk med lege eller apotek dersom du noen gang har hatt alvorlig leversykdom, eller dersom tester har vist problemer med leveren.** Legen vil nøye overveie om du bør behandles med Sunlenca.

Mens du bruker Sunlenca

Når du begynner å bruke Sunlenca, må du være oppmerksom på:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**
- Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du snakke med legen din omgående. Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Regelmessige timeavtaler er viktig

Det er viktig at du **møter opp på fastsatte timeavtaler** for å få din Sunlenca-injeksjon slik at du kan kontrollere din hiv-infeksjon og forhindre at sykdommen din blir verre. Snakk med legen om du tenker på å avbryte behandlingen. Hvis du får Sunlenca-injeksjonen sent eller hvis du slutter å få Sunlenca, må du ta andre legemidler for å behandle din hiv-infeksjon og for å redusere risikoen for å utvikle virusresistens.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom som er under 18 år. Bruk av Sunlenca hos pasienter under 18 år, er ennå ikke studert, så det er ikke kjent hvor sikkert og effektivt legemidlet er i denne aldergruppen.

Andre legemidler og Sunlenca

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Sunlenca kan innvirke på andre legemidler. Dette kan forhindre at Sunlenca eller andre legemidler virker skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Sunlenca:

- **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfallet
- **johannesurt (*Hypericum perforatum*)**, et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke motta Sunlenca-injeksjon, og du skal snakke med legen din omgående.**

Snakk med legen din spesielt hvis du bruker:

- antibiotika som inneholder:
 - rifabutin
- antiepileptika brukt til å behandle epilepsi og forhindre krampeanfallet (episoder), som inneholder:
 - okskarbazepin eller fenobarbital
- legemidler brukt til å behandle hiv, som inneholder:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin

- legemidler brukt til å behandle migrenehodepine, som inneholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- legemiddel brukt til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon, som inneholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- legemiddel brukt til å behandle impotens, som inneholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kalt «steroider») tatt via munnen eller gitt som injeksjon og brukt til å behandle allergier, inflammatoriske tarmsykdommer og andre ulike sykdommer som involverer betennelser i kroppen, som inneholder:
 - deksametason eller hydrokortison/kortison
- legemidler brukt til å redusere kolesterol, som inneholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika brukt til å behandle hjerteproblemer, som inneholder:
 - digoksin
- legemidler brukt til å hjelpe deg med å sove, som inneholder:
 - midazolam eller triazolam
- antikoagulantia brukt til å forhindre og behandle blodpropper, som inneholder:
 - rivaroksaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse legemidlene** eller hvis du begynner å bruke noen av disse legemidlene under behandling med Sunlenca. Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Sunlenca er et langtidsvirkende legemiddel. Dersom du etter å ha snakket med legen bestemmer deg for å avslutte behandlingen eller bytte til en annen behandling, bør du vite at lave nivåer av lenakapavir (virkestoffet i Sunlenca) kan bli værende i kroppen din mange måneder etter den siste injeksjonen. Disse lave restnivåene vil ikke påvirke andre antiretrovirale legemidler som du tar etterpå for å behandle hiv-infeksjonen. Visse andre legemidler kan imidlertid påvirkes av de lave nivåene av lenakapavir i kroppen din hvis du tar dem innen 9 måneder etter siste Sunlenca-injeksjon. Spør legen om slike legemidler er trygge for deg å ta etter at du har avsluttet behandlingen med Sunlenca.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Som et forsiktighetstiltak bør du unngå bruk av Sunlenca under graviditet med mindre legen ber deg bruke det.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig**.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Sunlenca har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sunlenca inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Sunlenca

Sunlenca **brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler** for å behandle hiv-infeksjon. Legen forteller deg hvilke andre legemidler du må ta for å behandle hiv-infeksjonen, og når du må ta dem.

Behandlingen med Sunlenca begynner med tabletter du tar via munnen, fulgt av injeksjoner gitt av lege eller sykepleier som beskrevet nedenfor.

Snakk med legen før du tar tablettene. Du vil bli fortalt når du skal starte med tablettene og få fastsatt time for de første injeksjonene.

Dag 1 i behandlingen:

- To tabletter tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.

Dag 2 i behandlingen:

- To tabletter tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.

Dag 8 i behandlingen:

- Én tablett tas via munnen. Denne kan tas med eller uten mat.

Dag 15 i behandlingen:

- To injeksjoner i abdomen (magen) gis på samme tid av lege eller sykepleier.

Hver 6. måned:

- To injeksjoner i abdomen gis på samme tid av lege eller sykepleier

Dersom du får for mye av Sunlenca-injeksjon

Du får dette legemidlet av en lege eller sykepleier, så det er usannsynlig at du vil bli få for mye. Snakk med lege eller sykepleier dersom du er bekymret.

Dersom du går glipp av en Sunlenca-injeksjon

- Det er viktig at du **møter til avtalte timer hver 6. måned** for å få injeksjonene med Sunlenca. Dette vil hjelpe deg med å kontrollere hiv-infeksjonen og forhindre at sykdommen blir verre.
- Dersom du tror at du ikke kan møte til timen for injeksjonene, skal du ringe legen så snart som mulig for å diskutere behandlingsalternativer.

Dersom du går glipp av eller kaster opp tablettene, se pakningsvedlegget for Sunlenca-tablettene.

Dersom du avbryter behandling med Sunlenca

Ikke avbryt behandling med Sunlenca uten å snakke med legen din. Fortsett å ta Sunlenca-injeksjoner så lenge legen anbefaler det. Avbrutt behandling med Sunlenca kan virke sterkt inn på hvordan senere hiv-behandlinger vil virke.

→ **Snakk med lege dersom du ønsker å avbryte behandling med Sunlenca-injeksjoner.**

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer lege omgående

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (aids) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser**, hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev, kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
 - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet

→ Dersom du merker disse eller andre symptomer på betennelse eller infeksjon, **snakk med legen din omgående.**

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- **Reaksjoner på stedet der Sunlenca injiseres.**
Symptomer kan inkludere:
 - smerte og ubehag
 - en hard masse eller klump
 - betennelsesreaksjon som rødhet, kløe og opphovning

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- **Kvalme**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sunlenca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sunlenca

Virkestoff er lenakapavir. Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 463,5 mg lenakapavir.

Andre innholdstoffer er

Makrogol (E 1521), vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Sunlenca ser ut og innholdet i pakningen

Sunlenca injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) er en klar, gul-til-brun oppløsning uten synlige partikler. Sunlenca kommer i to hetteglass, hvert inneholder 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Disse hetteglassene er inkludert i et doseringssett som også inneholder 2 tilgangsenheter for hetteglass (en enhet som gjør det mulig for legen eller en sykepleier å trekke ut Sunlenca fra hetteglasset), 2 engangssprøyter og 2 injeksjonsnåler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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



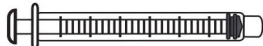

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning - Sunlenca 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningen inneholder

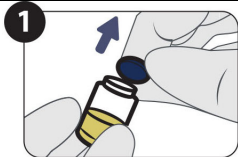

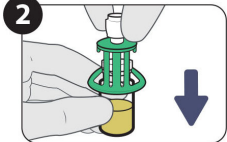
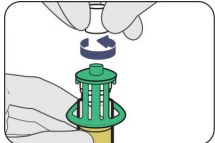
2 hetteglass	
2 tilgangsenheter for hetteglass	
2 sprøyter	
2 injeksjonsnåler	

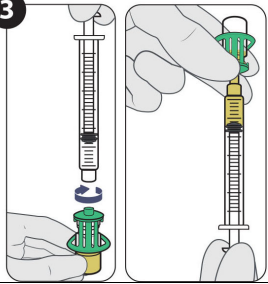
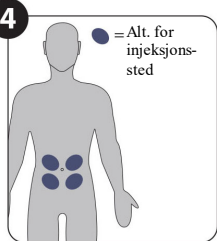
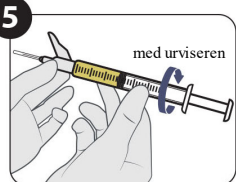
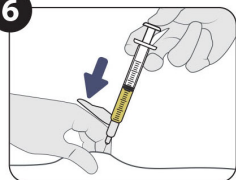
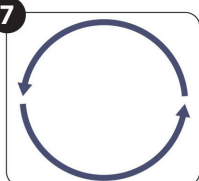
Alle komponentene er til engangsbruk.

En full dose krever **to 1,5 ml injeksjoner**. Tilgangsenhet for hetteglass skal anvendes.

Sjekk at:

- hetteglasset inneholder en **gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke** er **skadet**
- legemidlet **ikke** er **utløpt på dato**

1. Klargjør hetteglasset	
	Ta av lokket.
	Rengjør proppen på hetteglasset med en spritserviett.
2. Klargjør tilgangsenhet for hetteglass	
	Trykk ned.
	Vri av.

3. Fest og fyll sprøyten	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fest sprøyten og injiser 1,5 ml luft i hetteglasset. • Vend opp ned og trekk ut alt innhold.
4. Klargjør et injeksjonssted på pasientens abdomen	
	Alternativer for injeksjonssted (minst 5 cm fra navlen)
5. Monter nål og sprøyte	
	Fest injeksjonsnålen og fyll til 1,5 ml
6. Injiser dose	
	Injiser 1,5 ml Sunlenca subkutant
7. Administrer 2. injeksjon	
	Gjenta trinn for 2. injeksjon på nytt injeksjonssted.

Pakningsvedlegg: Informasjon for pasienten

Sunlenca 300 mg filmdrasjerte tabletter lenacapavir (lenacapavir)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Sunlenca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sunlenca
3. Hvordan du bruker Sunlenca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sunlenca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sunlenca er og hva det brukes mot

Sunlenca inneholder virkestoffet lenacapavir. Dette er et antiretroviralt legemiddel kjent som kapsidhemmer.

Sunlenca **brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler** for å behandle humant immunsviktvirus (hiv) type 1, viruset som forårsaker ervervet immunsviktsyndrom (aids).

Det brukes til å behandle hiv-infeksjon hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (for eksempel når andre antiretrovirale legemidler ikke er tilstrekkelig effektive eller ikke er egnet).

Behandling med Sunlenca i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre måten immunsystemet ditt (kroppens naturlige forsvar) fungerer på og redusere risikoen for utvikling av sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjon.

Legen vil anbefale at du tar Sunlenca-tabletter før du får Sunlenca-injeksjoner for første gang.

2. Hva du må vite før du bruker Sunlenca

Bruk ikke Sunlenca

- Dersom du er allergisk overfor lenacapavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
 - **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfall
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ **Du skal ikke ta Sunlenca, og du skal snakke med legen din omgående** dersom du tror at noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Sunlenca

- **Snakk med lege eller apotek dersom du noen gang har hatt alvorlig leversykdom, eller hvis tester har vist problemer med leveren.** Legen vil nøye overveie om du bør behandles med Sunlenca.

Mens du bruker Sunlenca

Når du begynner å bruke Sunlenca, må du være oppmerksom på:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**

→ **Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du snakke med legen din omgående.** Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom som er under 18 år. Bruk av Sunlenca hos pasienter under 18 år, er ennå ikke studert, så det er ikke kjent hvor sikkert og effektivt dette legemidlet er i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Sunlenca

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Sunlenca kan innvirke på andre legemidler. Dette kan forhindre at Sunlenca eller andre legemidler virker skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Sunlenca:

- **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfallet
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke ta Sunlenca, og du skal snakke med legen din omgående.**

Snakk med legen din spesielt hvis du bruker:

- antibiotika som inneholder:
 - rifabutin
- anti-epileptika brukt til å behandle epilepsi og forhindre krampeanfallet (episoder), som inneholder:
 - okskarbazepin eller fenobarbital
- legemidler brukt til å behandle hiv, som inneholder:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin
- legemidler brukt til å behandle migrenehodepine, som inneholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- legemiddel brukt til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon, som inneholder:
 - sildenafil eller tadalafil

- legemiddel brukt til å behandle impotens, som inneholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kalt «steroider») tatt via munnen eller gitt som injeksjon og brukt til å behandle allergier, inflammatoriske tarmsykdommer og andre ulike sykdommer som involverer betennelser i kroppen, som inneholder:
 - deksametason eller hydrokortison/kortison
- legemidler brukt til å redusere kolesterol, som inneholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika brukt til å behandle hjerteproblemer, som inneholder:
 - digoksin
- legemidler brukt til å hjelpe deg med å sove, som inneholder:
 - midazolam eller triazolam
- antikoagulantia brukt til å forhindre og behandle blodpropper, som inneholder:
 - rivaroksaban, dabigatran eller edoksaban

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse legemidlene** eller hvis du begynner å bruke noen av disse legemidlene under behandling med Sunlenca. Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Som et forsiktighetstiltak bør du unngå bruk av bruke Sunlenca under graviditet med mindre legen ber deg bruke det.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig**.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Sunlenca har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sunlenca inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Sunlenca

Sunlenca **brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler** for å behandle hiv-infeksjon. Legen forteller deg hvilke andre legemidler du må ta for å behandle hiv-infeksjonen, og når du må ta dem.

Din behandling med Sunlenca begynner med tabletter som du tar via munnen, fulgt av injeksjoner gitt av lege eller sykepleier som beskrevet nedenfor.

Snakk med legen før du tar tablettene. Du vil bli fortalt når du skal starte med tablettene og få fastsatt time for de første injeksjonene.

Dag 1 i behandlingen:

- To tabletter tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.

Dag 2 i behandlingen:

- To tabletter tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.

Dag 8 i behandlingen:

- Én tablett tas via munnen. Denne kan tas med eller uten mat.

Dag 15 i behandlingen:

- To injeksjoner i abdomen (magen) gis på samme tid av lege eller sykepleier.

Hver 6. måned:

- To injeksjoner i abdomen gis på samme tid av lege eller sykepleier.

Dersom du tar for mye av Sunlenca

Kontakt lege eller apotek umiddelbart for råd. Dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av Sunlenca, kan du ha økt risiko for bivirkninger (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Det er viktig at du ikke går glipp av en dose med Sunlenca-tabletter.

Dersom du har glemt å ta tablettene, skal du kontakte lege eller apotek omgående.

Dersom du kaster opp innen 3 timer etter å ha tatt Sunlenca-tablettene, skal du kontakte lege omgående og ta to tabletter til. Hvis du kaster opp mer enn 3 timer etter at du har tatt Sunlenca, trenger du ikke å ta flere tabletter før neste planlagte tablett eller injeksjon.

Dersom du går glipp av en Sunlenca-injeksjon

- Det er viktig at du **møter til avtalte timer hver 6. måned** for å få injeksjonene med Sunlenca. Dette vil hjelpe deg med å kontrollere hiv-infeksjonen og forhindre at sykdommen blir verre.
- Dersom du tror at du ikke kan møte til timen for injeksjonene, skal du ringe legen så snart som mulig for å diskutere behandlingsalternativer.

Ikke avbryt behandling med Sunlenca

Ikke avbryt behandling med Sunlenca uten å snakke med legen din. Avbrutt behandling med Sunlenca kan virke sterkt inn på hvordan senere hiv-behandlinger vil virke.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer lege omgående

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (aids) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser**, hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev, kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
 - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet

→ Dersom du merker disse eller andre symptomer på betennelse eller infeksjon, **snakk med legen din omgående**.

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- **Kvalme**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sunlenca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sunlenca

Virkestoff er lenakapavir. Hver tablett inneholder lenakapavirnatrียม tilsvarende 300 mg lenakapavir.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne

Mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), krySSkarmellosenatrium (E 468), kopovidon, magnesiumstearat (E 572), poloksamer (se avsnitt 2, *Sunlenca inneholder natrium*).

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203), titandioksid (E 171), makrogol (E 1521), talkum (E 553b), gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Sunlenca ser ut og innholdet i pakningen

Sunlenca filmdrasjerte tabletter er beige, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket med «GSI» på den ene siden av tablett og «62L» på den andre siden av tablett. Sunlenca kommer i et blister med 5 tabletter omgitt av et blisterkort. Blisteret er plassert i en foliepose. Folieposen inneholder et tørkemiddel av silikagel som må bli værende i folieposen for å beskytte tablettene. Silikagelen befinner seg i en separat pose eller beholder og må ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77

Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.