

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sunlenca 464 mg Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 463,5 mg Lenacapavir in 1,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion).  
Klare, gelbe bis braune Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Sunlenca-Injektionslösung ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Jede Injektion sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir sollte das medizinische Fachpersonal die Patienten sorgfältig auswählen. Diese müssen mit dem erforderlichen Injektionsplan einverstanden sein und über die Bedeutung der Einhaltung der planmäßigen Termine für die Dosierung aufgeklärt werden. Diese sind wichtig, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines virologischen Rebounds und der potenziellen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit versäumten Dosen zu verringern. Darüber hinaus sollte das medizinische Fachpersonal die Patienten über die Bedeutung der Adhärenz in Bezug auf die optimierte Hintergrundtherapie (*optimised background regimen*, OBR) aufklären, um das Risiko eines virologischen Rebounds und einer potenziellen Resistenzentwicklung weiter zu senken.

Bei Abbruch der Behandlung mit Sunlenca muss, wenn möglich, ein anderes, vollständig supprimierendes, antiretrovirales Regime, spätestens 28 Wochen nach der letzten Injektion von Sunlenca, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Dosierung

### *Einleitung*

An Behandlungstag 1 und Behandlungstag 2 beträgt die empfohlene tägliche Dosis Sunlenca 600 mg, die als Tabletten eingenommen werden. An Behandlungstag 8 beträgt die empfohlene Dosis 300 mg, die als Tablette eingenommen wird. An Behandlungstag 15 beträgt die empfohlene Dosis 927 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird.

Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sunlenca Tabletten).

### *Erhaltungsphase*

Die empfohlene Dosis beträgt 927 mg Sunlenca, die als subkutane Injektion alle 6 Monate (26 Wochen) ab dem Datum der letzten Injektion (+/- 2 Wochen) verabreicht wird.

**Tabelle 1: Empfohlenes Behandlungsregime für Sunlenca: Einleitungs- und Erhaltungsdosis**

| Behandlungszeitpunkt                                   |                                                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosis von Sunlenca: Einleitung</b>                  |                                                                   |
| Tag 1                                                  | 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)                                |
| Tag 2                                                  | 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)                                |
| Tag 8                                                  | 300 mg oral (1 x 300-mg-Tablette)                                 |
| Tag 15                                                 | 927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen <sup>a</sup> ) |
| <b>Dosis von Sunlenca: Erhaltungsphase</b>             |                                                                   |
| Alle 6 Monate (26 Wochen) <sup>b</sup><br>+/- 2 Wochen | 927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen <sup>a</sup> ) |

a Zwei Injektionen an jeweils unterschiedlichen Stellen am Abdomen.

b Ab dem Datum der letzten Injektion.

### *Versäumte Dosis*

Wenn während der Erhaltungsphase mehr als 28 Wochen seit der letzten Injektion vergangen sind und wenn es aus klinischer Sicht angemessen ist, die Behandlung mit Sunlenca fortzuführen, sollte das Behandlungsregime ab Tag 1 (siehe Tabelle 1) erneut gestartet werden.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei Patienten mit einer leichten, mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq 15$  ml/min) nicht erforderlich. Sunlenca wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl  $< 15$  ml/min oder unter Nierenersatztherapie) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Sunlenca bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse A oder B) Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Sunlenca wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher sollte Sunlenca bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sunlenca bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Sunlenca-Injektionen dürfen von medizinischem Fachpersonal nur subkutan in das Abdomen (zwei Injektionen, an jeweils unterschiedlichen Stellen) verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Sunlenca-Injektionen dürfen NICHT intradermal verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Hinweise zur Zubereitung und Anwendung, siehe ‚Anleitung zur Anwendung‘ in der Packungsbeilage. Die ‚Anleitung zur Anwendung‘ liegt dem Injektionskit auch als Karte bei.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren, wie z. B.:

- Antimykobakterielle Arzneimittel: Rifampicin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

(siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Risiko einer Resistenzentwicklung bei Behandlungsabbruch

Bei Abbruch der Behandlung mit Sunlenca muss, wenn möglich, ein alternatives, vollständig supprimierendes, antiretrovirales Regime, spätestens 28 Wochen nach der letzten Injektion von Sunlenca, angewendet werden, um das Risiko für die Entwicklung einer viralen Resistenz zu minimieren.

Bei Verdacht auf virologisches Versagen sollte, wenn möglich, ein alternatives Regime angewendet werden.

#### Anwendung anderer Arzneimittel nach dem Absetzen von Lenacapavir

Wenn Sunlenca abgesetzt wird, können Restkonzentrationen von Lenacapavir noch über einen längeren Zeitraum im Kreislauf der Patienten verbleiben. Diese Konzentrationen können die Exposition anderer Arzneimittel (d. h. empfindliche CYP3A-Substrate), die innerhalb von 9 Monaten nach der letzten subkutanen Dosis von Sunlenca eingeleitet werden, beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Es ist nicht zu erwarten, dass diese Konzentrationen die Exposition anderer antiretroviraler Wirkstoffe, die nach dem Absetzen von Sunlenca eingeleitet werden, beeinflussen.

#### Immunrekonstitutions-Syndrom

Bei Patienten mit HIV und schwerer Immunschwäche kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schwerwiegenden klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führen kann. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem Cytomegalovirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

## Reaktionen an der Injektionsstelle

### *Reaktionen an der Injektionsstelle bei unsachgemäßer Verabreichung*

Eine unsachgemäße Verabreichung (intradermale Injektion) wurde mit schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Nekrose und Ulkus, in Zusammenhang gebracht. Sunlenca-Injektionen dürfen nur subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Sich langsam oder nicht zurückbildende Knötchen und Verhärtungen an der Injektionsstelle*

Die Anwendung von Sunlenca kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (*injection site reactions*, ISR) führen, einschließlich Knötchen und Verhärtungen (Indurationen). Patienten sollten vom medizinischen Fachpersonal über die Möglichkeit informiert werden, dass die Rückbildung von Knötchen und Indurationen an der Injektionsstelle länger als bei anderen ISR dauern kann oder dass sie sich gar nicht zurückbilden. Bei 10 % der Teilnehmenden der CAPELLA-Studie bildeten sich die Knötchen, die mit den ersten Sunlenca-Injektionen assoziiert waren, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 554 Tagen nicht zurück (siehe Abschnitt 5.1). Hingegen hatten sich alle Indurationen zurückgebildet (siehe Abschnitt 4.8). Es ist bisher nicht vollständig geklärt, welcher Mechanismus bei einigen Studienteilnehmern ursächlich für das Fortbestehen von Knötchen an der Injektionsstelle war. Dies könnte jedoch mit dem subkutanen Arzneimitteldepot und einer damit assoziierten Fremdkörperreaktion an der Injektionsstelle in Zusammenhang stehen. Nicht abklingende ISR sind klinisch zu überwachen.

## Opportunistische Infektionen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Sunlenca oder jede andere antiretrovirale Therapie die HIV-Infektion nicht heilt und sie trotzdem opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, weiterhin erforderlich.

## Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die moderate CYP3A- und P-gp- Induktoren sind (z. B. Efavirenz), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die gleichzeitig starke CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Inhibitoren sind (d. h. alle 3 Signalwege), wie z. B. Atazanavir/Cobicistat, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Lenacapavir

Lenacapavir ist ein Substrat von CYP3A, P-gp und UGT1A1. Starke Induktoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1, wie Rifampicin, können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann; eine gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Moderate Induktoren von CYP3A und P-gp, wie Efavirenz, können ebenfalls die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen; eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Inhibitoren von allen drei Signalwegen CYP3A, P-gp und UGT1A1 zusammen, wie z. B. Atazanavir/Cobicistat, können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant erhöhen; die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

Starke CYP3A4-Inhibitoren allein (z. B. Voriconazol) oder starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp zusammen (z. B. Cobicistat) führen nicht zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg der Lenacapavir-Expositionen.

#### Auswirkungen von Lenacapavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Lenacapavir ist ein moderater Inhibitor von CYP3A und ein P-gp-Inhibitor. Vorsicht ist geboten, wenn Sunlenca zusammen mit einem empfindlichen CYP3A- und/oder P-gp-Substrat mit enger therapeutischer Breite angewendet wird. Lenacapavir ist kein klinisch bedeutsamer Inhibitor von BCRP und hemmt OATP nicht.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Sunlenca und anderen Arzneimitteln**

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                 | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |
| Rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg einmal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC: ↓ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 55 %                                                                                                                                                                                                                                                                     | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)                                                                    |
| Rifabutin                                           | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.                                                                | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).                                                                  |
| ANTI-KONVULSIVA                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |
| Carbamazepin<br>Phenytoin                           | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin mit Lenacapavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                   |
| Oxcarbazepin<br>Phenobarbital                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).<br><br>Andere Antikonvulsiva sollten in Erwägung gezogen werden. |
| PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |
| Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )       | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.                                                            | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                   |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                     | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                    | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |
| Atazanavir/Cobicistat <sup>b,d,e</sup><br>(300 mg/150 mg einmal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                                                                                         | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).                             |
| Efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg einmal täglich)                       | Lenacapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                     |
| Etravirin<br>Nevirapin<br>Tipranavir/Ritonavir                           | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann. |                                                                                                     |
| Cobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg einmal täglich)                      | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                                                                                         | Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.                                         |
| Darunavir/Cobicistat <sup>b,d,h</sup><br>(800 mg/150 mg einmal täglich)  | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |
| Ritonavir                                                                | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.                                                                                                                                |                                                                                                     |
| Tenofoviralfenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg)                              | Tenofoviralfenamid:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>Tenofovir <sup>k</sup> :<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                                                                                                                                                        | Eine Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid ist nicht erforderlich.                                  |
| <b>ERGOTAMIN-DERIVATE</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |
| Dihydroergotamin<br>Ergotamin                                            | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                                                                                                                                    | Bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin oder Ergotamin mit Sunlenca ist Vorsicht geboten. |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                                        | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PHOSPHODIESTERASE-5(PDE-5)-HEMMER</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                                                       | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentration von PDE-5-Hemmern kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p>                                                                                                                                                                                                                                | <p>Anwendung von PDE-5-Hemmern bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Die gleichzeitige Anwendung mit Tadalafil wird nicht empfohlen.</p> <p>Anwendung von PDE-5-Hemmern bei Erektionsstörung:<br/> Sildenafil: Eine Anfangsdosis von 25 mg wird empfohlen.<br/> Vardenafil: Höchstens 5 mg in einem Zeitraum von 24 Stunden.<br/> Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Anwendung nach Bedarf: höchstens 10 mg alle 72 Stunden</li> <li>Bei Anwendung einmal täglich: höchstens 2,5 mg</li> </ul> </p>                               |
| <b>KORTIKOSTEROIDE (systemisch)</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Cortison/Hydrocortison<br>Dexamethason                                                      | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir können bei gleichzeitiger Anwendung mit systemischem Dexamethason abnehmen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.</p> | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Sunlenca mit Kortikosteroiden, bei denen die Expositionen durch CYP3A-Inhibitoren signifikant erhöht sind, kann das Risiko für ein Cushing Syndrom und Suppression der Nebennierenrindenfunktion erhöhen. Mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Dexamethason mit Sunlenca ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitanwendung. Andere Kortikosteroide sollten in Erwägung gezogen werden.</p> |
| <b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                                   | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p>                                                                                                                                                                                                                          | <p>Lovastatin und Simvastatin mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten (z. B. Myopathie).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Atorvastatin                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (2 mg Einzeldosis; gleichzeitig oder 3 Tage nach Lenacapavir) | Pitavastatin:<br>AUC:↔<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Eine Dosisanpassung von Pitavastatin und Rosuvastatin ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (5 mg Einzeldosis)                                            | Rosuvastatin:<br>AUC:↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> :↑ 57 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                           | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                             | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTIARRHYTHMIKA                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Digoxin                                                                        | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                      | Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin wird empfohlen.                                                                                                                                                  |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA                                                             |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg Einzeldosis; oral; gleichzeitige Anwendung) | Midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-Hydroxymidazolam <sup>o</sup> :<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                             | Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam oder Triazolam mit Sunlenca ist Vorsicht geboten.                                                                                                                                                             |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg Einzeldosis; oral; 1 Tag nach Lenacapavir)  | Midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-Hydroxymidazolam <sup>o</sup> :<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                            |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Triazolam                                                                      | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Triazolam kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                    |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ANTIKOAGULANZIEN                                                               |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Edoxaban  | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von DOAK kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                         | Aufgrund des potenziellen Blutungsrisikos kann eine Dosisanpassung von DOAK erforderlich sein. Für weitere Informationen über die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A-Inhibitoren und/oder P-gp-Inhibitoren die Fachinformation des DOAK heranziehen. |
| ANTIMYKOTIKA                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Voriconazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg zweimal täglich/200 mg zweimal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC:↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                        | Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                              |
| Itraconazol<br>Ketoconazol                                                     | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Lenacapavir kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol erhöht sein. |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN                                                       |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg einmal täglich, 2 Stunden vor Lenacapavir)     | Famotidin:<br>AUC:↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                          | Eine Dosisanpassung von Famotidin ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                                |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                      | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                  | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                               |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>                                |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| Ethinylestradiol<br>Progestine                            | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Progestinen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein. | Eine Dosisanpassung von Ethinylestradiol und Progestinen ist nicht erforderlich.   |
| <b>GESCHLECHTSANGLEICHENDE HORMONE</b>                    |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| 17β-Estradiol<br>Antiandrogene<br>Gestagen<br>Testosteron | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                  | Eine Dosisanpassung dieser geschlechtsspezifischen Hormone ist nicht erforderlich. |

- a Nüchtern.
- b Diese Studie wurde mit Lenacapavir 300 mg als orale Einzeldosis durchgeführt.
- c Als starker Induktor von CYP3A und als Induktor von P-gp und UGT eingestuft.
- d Mit einer Mahlzeit.
- e Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor von UGT1A1 und P-gp eingestuft.
- f Als moderater Induktor von CYP3A und als Induktor von P-gp eingestuft.
- g Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor von P-gp eingestuft.
- h Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor und Induktor von P-gp eingestuft.
- i Diese Studie wurde mit Lenacapavir 600 mg Einzeldosis nach einer Aufsättigung von 600 mg zweimal täglich über 2 Tage durchgeführt, 600 mg Einzeldosen Lenacapavir wurden mit jedem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verabreicht.
- j Als P-gp-Substrat eingestuft.
- k Tenofoviralfenamid wird *in vivo* zu Tenofovir umgebaut.
- l Als OATP-Substrat eingestuft.
- m Als BCRP-Substrat eingestuft.
- n Als CYP3A-Substrat eingestuft.
- o Aktiver Hauptmetabolit von Midazolam.
- p Als starker Inhibitor von CYP3A eingestuft.
- q Diese Studie wurde mit Voriconazol 400 mg Aufsättigungsdosis zweimal täglich für einen Tag durchgeführt, gefolgt von 200 mg Erhaltungsdosis zweimal täglich.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lenacapavir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sunlenca während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Sunlenca.

### Stillzeit

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Es ist nicht bekannt, ob Lenacapavir in die Muttermilch übergeht. Nach Verabreichung an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurde Lenacapavir in geringen Mengen im Plasma von gesäugten Rattenjungen nachgewiesen; es wurden keine Auswirkungen bei diesen Rattenjungen beobachtet.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Lenacapavir auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierstudien haben keine Auswirkungen von Lenacapavir auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist davon auszugehen, dass Sunlenca keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei stark behandlungserfahrenen erwachsenen Studienteilnehmern mit HIV waren ISR (76 %) und Übelkeit (6 %).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Eine tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen wird in Tabelle 3 dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

| Häufigkeit <sup>a</sup>                                             | Nebenwirkung                                    |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                                |                                                 |
| Nicht bekannt                                                       | Immunrekonstitutions-Syndrom                    |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                      |                                                 |
| Häufig                                                              | Übelkeit                                        |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |                                                 |
| Sehr häufig                                                         | Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>b</sup> |

a Die Häufigkeit basiert auf allen Studienteilnehmern (Kohorten 1 und 2) in CAPELLA (siehe Abschnitt 5.1).

b Umfasst Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerz, Knötchen, Erythem, Induration, Pruritus, Extravasat, Unbehagen, Raumforderungen, Hämatom, Ödem und Ulkus aus der CAPELLA-Studie; im Rahmen der Produktüberwachung nach der Markteinführung wurde über Nekrose berichtet.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

###### *Immunrekonstitutions-Syndrom*

Bei Patienten mit HIV und schwerer Immunschwäche kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer CART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

###### *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*

Die meisten Studienteilnehmer hatten bis einschließlich Behandlungswoche 156 ISR mit leichter (Grad 1, 54 %) oder mittelgradiger Ausprägung (Grad 2, 17 %). Sechs Prozent (4/72) der Studienteilnehmer hatten schwerwiegende ISR von Grad 3, die sich innerhalb einer medianen Dauer

von 15 Tagen (Spanne: 1 bis 71) zurückbildeten. Bei keinem Studienteilnehmer kam es zu einer ISR von Grad 4. Die mediane Dauer bis zur Rückbildung aller ISR, außer Knötchen und Indurationen, betrug 5 Tage. Die mediane Dauer bis zur Rückbildung der mit den ersten Sunlenca-Injektionen assoziierten Knötchen betrug 191 Tage (Q1: 71 Tage, Q3: 366 Tage) und der Indurationen 113 Tage (Q1: 29 Tage, Q3: 224 Tage). Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 554 Tagen hatten sich mit den ersten Sunlenca-Injektionen assoziierte Knötchen bei 10 % (7/72) der Studienteilnehmer nicht zurückgebildet. Alle mit den ersten Sunlenca-Injektionen assoziierten Indurationen hatten sich zurückgebildet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in **Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis von Sunlenca umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Lenacapavir stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in deutlichem Maße eliminiert wird.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel; ATC-Code: J05AX31

#### Wirkmechanismus

Lenacapavir ist ein mehrstufiger, selektiver Inhibitor der HIV-1-Capsid-Funktion, der direkt an die Schnittstelle zwischen den Capsid-Protein (CA)-Untereinheiten bindet. Lenacapavir hemmt die HIV-1-Replikation, indem es in mehrere wesentliche Schritte des viralen Lebenszyklus eingreift, darunter die capsidvermittelte nukleäre Aufnahme von proviraler HIV-1-DNA (indem nukleäre Importproteine daran gehindert werden, an Capsid zu binden), die Virusassemblierung und -Freisetzung (indem es in die Gag/Gag-Pol-Funktion eingreift und dadurch die Produktion von CA-Untereinheiten reduziert) sowie die Capsid-Kernbildung (durch Störung der Assoziationsrate der Capsid-Untereinheiten, was zu fehlgeformten Capsiden führt).

#### Antivirale Aktivität und Selektivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lenacapavir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC<sub>50</sub>- und Selektivitäts(CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>)-Werte reichten von 30 bis 190 pM bzw. 140.000 bis > 1.670.000 für das Wildtyp(WT)-HIV-1-Virus. Die Protein-adjustierte EC<sub>95</sub> von Lenacapavir lag bei 4 nM (3,87 ng pro ml) in der MT-4-T-Zelllinie für das WT-HIV-1-Virus.

In einer Studie zu Lenacapavir in Kombination mit Vertretern der wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI], nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI], Integrase-Strangtransfer-Hemmer [INSTI] und Protease-Inhibitoren [PI]) wurden antivirale Synergieeffekte beobachtet. Bei diesen Kombinationen wurde kein Antagonismus beobachtet.

In Zellkulturen zeigte Lenacapavir antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O), einschließlich der Subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir war im Vergleich zu HIV-1 gegen HIV-2-Isolate um das 15- bis 25-Fache weniger aktiv.

### Resistenz

#### *In Zellkultur*

HIV-1-Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir wurden in Zellkulturen selektiert. Die Resistenzselektion mit Lenacapavir *in vitro* identifizierte 7 Mutationen im CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S und T107N einzeln oder in doppelter Kombination. Die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir war im Vergleich zum WT-Virus um das 4- bis > 3.226-Fache reduziert. HIV-1-Varianten mit > 10-facher Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir im Vergleich zum WT-Virus zeigten eine verringerte Replikationskapazität in den primär humanen CD4-T-Lymphozyten und Makrophagen (0,03 – 28 % bzw. 1,9 – 72 % beim WT-Virus).

In Studie GS-US-200-4625 („CAPELLA“) erfüllten 39 % (28/72) der stark behandlungserfahrenen Studienteilnehmer die Kriterien für die Resistenzanalysen bis Woche 156 (HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml zum Zeitpunkt des bestätigten virologischen Versagens [suboptimales virologisches Ansprechen in Woche 4, virologischer Rebound oder Virämie beim letzten Termin]) und wurden auf das Auftreten Lenacapavir-assoziiierter Mutationen untersucht. Lenacapavir-assoziierte Capsid-Mutationen wurden bei 19,0 % (n = 14) der Studienteilnehmer nachgewiesen. Die CA-Mutation M66I wurde bei 8,3 % (n = 6) der Studienteilnehmer beobachtet, allein oder in Kombination mit anderen Sunlenca-assoziierten Capsid-Mutationen, darunter Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T und T107T/A/C. Vier Studienteilnehmer hatten Q67H + K70R im CA mit oder ohne A105T und/oder T107N. Bei einem Studienteilnehmer trat K70N + N74K + T107T/N auf, bei einem Studienteilnehmer N74D allein, bei einem Studienteilnehmer Q67Q/H allein und bei einem Studienteilnehmer Q67K + K70H. Acht Studienteilnehmer mit virologischem Versagen hatten gegen die Komponenten der OBR eine Resistenz, die auf der Entwicklung einer Substitution beruhte.

Phänotypische Analysen zeigten, dass die M66I- und Q67K + K70H-Mutationsmuster im Vergleich zum WT mit einer Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit um das 234-Fache (median) bzw. 167-Fache assoziiert waren. Im Vergleich zum WT war das Q67H + K70R + A105T- oder T107N-Resistenzmuster mit einer durchschnittlichen 195-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert, und Q67H + K70R allein war im Vergleich zum WT mit einer 15-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert. Das Vorliegen von K70N + N74K-Mutationen war im Vergleich zum WT mit einer 289-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert, und die Q67Q/H-Mutation war im Vergleich zum WT mit einer 5,9-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert.

#### *Kreuzresistenz*

Die antivirale *in-vitro* Aktivität von Lenacapavir wurde gegen ein breites Spektrum an zielgerichteten HIV-1-Mutanten und von Patienten abgeleiteten HIV-1-Isolaten mit Resistenz gegen die vier wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, INSTI und PI; n = 58) sowie gegen Viren, die resistent sind gegen Maturations-Inhibitoren (n = 24) und gegen Viren, die resistent sind gegen die Klasse der Entry-Inhibitoren (EI) (Fostemsavir, Ibalizumab, Maraviroc und Enfuvirtid; n = 42) bestimmt. Diese Daten zeigten, dass Lenacapavir gegen alle getesteten Varianten voll aktiv blieb und dabei ein nicht überlappendes Resistenzprofil aufwies. Darüber hinaus wurde die antivirale Aktivität von Lenacapavir in Patientenisolaten durch das Vorhandensein von natürlich vorkommenden Gag-Polymorphismen nicht beeinflusst.

### Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer QT/QTc-Studie im Parallelgruppendesign hatte Lenacapavir keine klinisch relevante Auswirkung auf das QTcF-Intervall. Bei supratherapeutischer Lenacapavir-Exposition (9-mal höher

als die therapeutische Exposition bei Anwendung von Sunlenca) betrug der erwartete mittlere (oberes 90%-Konfidenzintervall) Anstieg des QTcF-Intervalls 2,6 (4,8) msec, und es bestand kein Zusammenhang ( $p = 0,36$ ) zwischen den beobachteten Lenacapavir-Plasmakonzentrationen und einer Veränderung von QTcF.

### Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sunlenca bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit multiresistentem HIV-1 basieren auf einer teilweise randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie, GS-US-200-4625 („CAPELLA“), über einen Zeitraum von 156 Wochen.

CAPELLA wurde mit 72 stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit gegen mehrere Arzneimittelklassen resistentem HIV-1 durchgeführt. Die Studienteilnehmer mussten eine Viruslast von  $\geq 400$  Kopien/ml, eine dokumentierte Resistenz gegen mindestens zwei antiretrovirale Arzneimittel aus jeder von mindestens 3 der 4 Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, PI und INSTI) aufweisen. Bei Studienbeginn durften höchstens 2 voll aktive antiretrovirale Arzneimittel aus den 4 Klassen antiretroviraler Arzneimittel aufgrund von Resistenz, Unverträglichkeit, Verfügbarkeit des Arzneimittels, Kontraindikationen oder anderer Sicherheitsbedenken übrig sein.

Die Studie bestand aus zwei Kohorten. Die Studienteilnehmer wurden in die randomisierte Kohorte (Kohorte 1,  $n = 36$ ) aufgenommen, wenn sie im Vergleich zum Screening-Termin einen Rückgang der HIV-1-RNA um  $< 0,5 \log_{10}$  hatten. Die Studienteilnehmer wurden in die nicht randomisierte Kohorte (Kohorte 2,  $n = 36$ ) aufgenommen, wenn sie im Vergleich zum Screening-Termin einen Rückgang der HIV-1-RNA um  $\geq 0,5 \log_{10}$  hatten oder nachdem Kohorte 1 ihre geplante Stichprobengröße erreicht hatte. Die Studienteilnehmer erhielten 600 mg, 600 mg bzw. 300 mg Lenacapavir oral an Tag 1, Tag 2 bzw. Tag 8, und anschließend 927 mg subkutan an Tag 15 und danach alle 6 Monate 927 mg subkutan (siehe Abschnitt 5.2).

In dem funktionellen 14-tägigen Monotherapiezeitraum wurden die Studienteilnehmer in Kohorte 1 verblindet in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um entweder Sunlenca oder Placebo zu erhalten, wobei sie gleichzeitig ihre versagende Therapie fortsetzten. Nach dem funktionellen Monotherapiezeitraum setzten die Studienteilnehmer, die Sunlenca erhalten hatten, die Behandlung mit Sunlenca zusammen mit einer OBR fort; die Studienteilnehmer, die während dieses Zeitraums Placebo erhalten hatten, begannen mit Sunlenca zusammen mit einer OBR.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer in Kohorte 1 war männlich (72 %), Weiß (46 %) oder Schwarz (46 %) und zwischen 24 und 71 Jahre alt (Durchschnitt [Standardabweichung; SD]: 52 [11,2] Jahre). Zu Studienbeginn lag die mediane Viruslast und CD4-Zellzahl bei  $4,5 \log_{10}$  Kopien/ml (Spanne 2,33 bis 5,40) bzw. 127 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 6 bis 827). Die Mehrheit (53 %) der Studienteilnehmer hatte keine voll aktiven Wirkstoffe in ihrem ersten versagenden Behandlungsregime.

Die Studienteilnehmer in Kohorte 2 begannen an Tag 1 mit Sunlenca und einer OBR.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer in Kohorte 2 war männlich (78 %), Weiß (36 %), Schwarz (31 %) oder asiatischer Abstammung (33 %) und zwischen 23 und 78 Jahre alt (Durchschnitt [SD]: 48 [13,7] Jahre). Zu Studienbeginn lag die mediane Viruslast und CD4-Zellzahl bei  $4,5 \log_{10}$  Kopien/ml (Spanne 1,28 bis 5,70) bzw. 195 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 3 bis 1296). In Kohorte 2 hatten 31 % der Studienteilnehmer keinen voll aktiven Wirkstoff, 42 % hatten einen voll aktiven Wirkstoff, und 28 % hatten zwei oder mehr voll aktive Wirkstoffe in ihrem ersten versagenden Behandlungsregime.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Studienteilnehmern in Kohorte 1, die am Ende des funktionellen Monotherapiezeitraums eine Reduzierung der HIV-1-RNA um  $\geq 0,5 \log_{10}$  Kopien/ml im Vergleich zum Studienbeginn erreichten. Die Ergebnisse der Analysen des primären Endpunkts zeigten die Überlegenheit von Sunlenca gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 4: Anteil der Studienteilnehmer, die eine Reduzierung der Viruslast um  $\geq 0,5 \log_{10}$  erreichten (Kohorte 1)**

|                                                                                                                       | <b>Sunlenca<br/>(n = 24)</b>           | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Anteil der Studienteilnehmer, die eine Reduzierung der Viruslast um <math>\geq 0,5 \log_{10}</math> erreichten</b> | 87,5 %                                 | 16,7 %                      |
| <b>Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI); p-Wert</b>                                                      | 70,8 % (34,9 % bis 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Die Ergebnisse in Woche 26, 52 und 156 sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 5: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml bzw. < 200 Kopien/ml) in Woche 26<sup>a</sup>, 52<sup>b</sup> und 156<sup>c</sup> mit Sunlenca plus OBR in der CAPELLA-Studie (Kohorte 1)**

|                                                                                                                                         | <b>Sunlenca plus OBR</b>   |                            |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                         | <b>Woche 26<br/>n = 36</b> | <b>Woche 52<br/>n = 36</b> | <b>Woche 156<br/>n = 34<sup>d</sup></b> |
| <b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>                                                                                                      | 81 %                       | 83 %                       | 65 % <sup>e</sup>                       |
| <b>HIV-1-RNA &lt; 200 Kopien/ml</b>                                                                                                     | 89 %                       | 86 %                       | 68 % <sup>f</sup>                       |
| <b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml<sup>g</sup></b>                                                                             | 19 %                       | 14 %                       | 18 %                                    |
| <b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml<sup>g</sup></b>                                                                            | 11 %                       | 11 %                       | 15 %                                    |
| <b>Keine virologischen Daten im Woche-26-, Woche-52- oder Woche-156-Fenster</b>                                                         | 0                          | 3 %                        | 18 %                                    |
| Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt <sup>h</sup>                                                        | 0                          | 0                          | 3 %                                     |
| Studienmedikation aus anderen Gründen <sup>i</sup> abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml oder < 200 Kopien/ml | 0                          | 3 %                        | 9 %                                     |
| Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation                                                                    | 0                          | 0                          | 6 %                                     |

a Das Woche-26-Fenster reichte von Tag 184 bis Tag 232 (einschließlich).

b Das Woche-52-Fenster reichte von Tag 324 bis Tag 414 (einschließlich).

c Das Woche-156-Fenster reichte von Tag 1 052 bis Tag 1 142 (einschließlich).

d Zwei Studienteilnehmer, welche die CAPELLA-Studie vor Woche 156 beendeten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

e Basierend auf der Analyse „fehlend = nicht in die Analyse eingeschlossen“ zur Imputation fehlender Werte hatten 82 % (23/28) der Studienteilnehmer in Woche 156 eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml.

f Basierend auf der Analyse „fehlend = nicht in die Analyse eingeschlossen“ zur Imputation fehlender Werte hatten 86 % (24/28) der Studienteilnehmer in Woche 156 eine HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml.

g Umfasst Studienteilnehmer, die im Woche-26-, Woche-52- oder Woche-156-Zeitfenster  $\geq$  50 Kopien/ml bzw.  $\geq$  200 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von  $\geq$  50 Kopien/ml bzw.  $\geq$  200 Kopien/ml hatten.

h Umfasst Studienteilnehmer, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

i Umfasst Studienteilnehmer, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

**Tabelle 6: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) nach Baseline-Kovariaten in Woche 26<sup>a</sup>, 52<sup>b</sup> und 156<sup>c</sup> mit Sunlenca plus OBR in der CAPELLA-Studie (Kohorte 1)**

|                                                              | <b>Sunlenca plus OBR</b>   |                            |                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                                              | <b>Woche 26<br/>n = 36</b> | <b>Woche 52<br/>n = 36</b> | <b>Woche 156<br/>n = 34</b> |
| <b>Viruslast im Plasma zu Studienbeginn (Kopien/ml)</b>      |                            |                            |                             |
| $\leq 100.000$                                               | 86 % (25/29)               | 86 % (25/29)               | 67 % (18/27)                |
| $> 100.000$                                                  | 57 % (4/7)                 | 71 % (5/7)                 | 57 % (4/7)                  |
| <b>CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b> |                            |                            |                             |

|                                                          | Sunlenca plus OBR  |                    |                     |
|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                          | Woche 26<br>n = 36 | Woche 52<br>n = 36 | Woche 156<br>n = 34 |
| < 200                                                    | 78 % (21/27)       | 78 % (21/27)       | 58 % (15/26)        |
| ≥ 200                                                    | 89 % (8/9)         | 100 % (9/9)        | 88 % (7/8)          |
| <b>INSTI-Resistenzprofil zu Studienbeginn</b>            |                    |                    |                     |
| Mit INSTI-Resistenz                                      | 85 % (23/27)       | 81 % (22/27)       | 62 % (16/26)        |
| Ohne INSTI-Resistenz                                     | 63 % (5/8)         | 88 % (7/8)         | 71 % (5/7)          |
| <b>Anzahl der voll aktiven ARV-Wirkstoffe in der OBR</b> |                    |                    |                     |
| 0                                                        | 67 % (4/6)         | 67 % (4/6)         | 67 % (4/6)          |
| 1                                                        | 86 % (12/14)       | 79 % (11/14)       | 58 % (7/12)         |
| ≥ 2                                                      | 81 % (13/16)       | 94 % (15/16)       | 69 % (11/16)        |
| <b>Anwendung von DTG und/oder DRV in der OBR</b>         |                    |                    |                     |
| Mit DTG und DRV                                          | 83 % (10/12)       | 83 % (10/12)       | 58 % (7/12)         |
| Mit DTG, ohne DRV                                        | 83 % (5/6)         | 83 % (5/6)         | 60 % (3/5)          |
| Ohne DTG, mit DRV                                        | 78 % (7/9)         | 89 % (8/9)         | 67 % (6/9)          |
| Ohne DTG oder DRV                                        | 78 % (7/9)         | 78 % (7/9)         | 75 % (6/8)          |

ARV = antiretroviral; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor (Integrase-Strangtransfer-Hemmer); OBR = optimised background regimen (optimierte Hintergrundtherapie)

- a Das Woche-26-Fenster reichte von Tag 184 bis Tag 232 (einschließlich).
- b Das Woche-52-Fenster reichte von Tag 324 bis Tag 414 (einschließlich).
- c Das Woche-156-Fenster reichte von Tag 1 052 bis Tag 1 142 (einschließlich).

In Kohorte 1 betrug die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn in Woche 26, Woche 52 bzw. Woche 156 81 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -101 bis 522), 82 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -194 bis 467) bzw. 157 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -93 bis 659).

In Kohorte 2 erreichten in Woche 26, Woche 52 bzw. Woche 156 81 % (29/36), 72 % (26/36) bzw. 58 % (21/36) der Studienteilnehmer eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, und die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug 98 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -103 bis 459), 113 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -124 bis 405) bzw. 173 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -168 bis 455).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sunlenca eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach populationspharmakokinetischen Analysen waren die Lenacapavir-Expositionen (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> und C<sub>trough</sub>) bei stark behandlungserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion um 29 % bis 84 % höher als bei Studienteilnehmern ohne HIV-1-Infektion.

### Resorption

#### *Subkutane Anwendung*

Lenacapavir wird nach subkutaner Anwendung vollständig resorbiert. Aufgrund der langsamen Freisetzung an der Injektionsstelle ist das Resorptionsprofil von subkutan angewendetem Lenacapavir komplex, mit Spitzen-Plasmaspiegel 84 Tage nach der Verabreichung.

#### *Orale Anwendung*

Lenacapavir wird nach oraler Anwendung resorbiert, wobei die Spitzen-Plasmaspiegel ca. 4 Stunden nach der Anwendung von Sunlenca gemessen werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach oraler Anwendung ist gering (ca. 6 bis 10 %). Lenacapavir ist ein Substrat von P-gp.

AUC,  $C_{\max}$  und  $T_{\max}$  von Lenacapavir waren im Vergleich zum Nüchternzustand bei Einnahme mit einer fettarmen (~400 kcal, 25 % Fett) oder fettreichen (~1000 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit vergleichbar. Oral eingenommenes Lenacapavir kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

#### Pharmakokinetische Parameter

Simulierte Steady-State-Expositionen von Lenacapavir nach dem empfohlenen Anwendungsschema bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung**

| Parameter<br>Durchschnitt<br>(% CV) <sup>a</sup> | Tag 1 und 2: 600 mg (oral), Tag 8: 300 mg (oral), Tag 15: 927 mg (s.c.) |                                |                |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                                                  | Tag 1 bis Tag 15                                                        | Tag 15 bis Ende von<br>Monat 6 | Steady State   |
| $C_{\max}$<br>(ng/ml)                            | 69,6 (56)                                                               | 87 (71,8)                      | 97,2 (70,3)    |
| AUC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)                  | 15.600 (52,9)                                                           | 250.000 (66,6)                 | 300.000 (68,5) |
| $C_{\text{trough}}$<br>(ng/ml)                   | 35,9 (56,8)                                                             | 32,7 (88)                      | 36,2 (90,6)    |

CV = Coefficient of Variation (Variationskoeffizient); s.c. = subkutan

a Simulierte Expositionen unter Verwendung von populationspharmakokinetischen Analysen.

#### Verteilung

Nach populationspharmakokinetischen Analysen betrug das Verteilungsvolumen von Lenacapavir im Steady-State 976 Liter bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion.

Lenacapavir ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (ca. 99,8 %, basierend auf *In-vivo*-Daten).

#### Biotransformation

Nach einer intravenösen Einzeldosis von radiomarkiertem Lenacapavir bei gesunden Studienteilnehmern wurden 76 % der gesamten Radioaktivität im Fäzes und < 1 % im Urin wiedergefunden. Unverändertes Lenacapavir war der vorherrschende Anteil im Plasma (69 %) und den Fäzes (33 %). Bei der Lenacapavir-Elimination spielte die Metabolisierung eine untergeordnete Rolle. Lenacapavir wurde mittels Oxidation, N-Dealkylierung, Hydrogenierung, Amidhydrolyse, Glucuronidierung, Hexose-Konjugation, Pentose-Konjugation und Glutathion-Konjugation metabolisiert, vorwiegend über CYP3A und UGT1A1. Kein einzelner zirkulierender Metabolit machte > 10 % der arzneimittelbezogenen Exposition im Plasma aus.

#### Elimination

Die mediane Halbwertszeit nach oraler und subkutaner Anwendung betrug 10 bis 12 Tage bzw. 8 bis 12 Wochen. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten eine Clearance von Lenacapavir von 3,62 l/h bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach oraler Anwendung ist nicht-linear und im Dosisbereich von 50 bis 1800 mg weniger als dosisproportional.

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach subkutaner Injektion (309 mg/ml) ist im Dosisbereich von 309 bis 927 mg dosisproportional.

## Sonstige besondere Patientengruppen

### *Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Populationspharmakokinetische Analysen mit Daten aus Studien mit Erwachsenen, einschließlich einer begrenzten Anzahl älterer Studienteilnehmer ( $n = 5$ ;  $\geq 65$  bis 78 Jahre), erbrachten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Lenacapavir aufgrund des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Gewichts.

### *Leberfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Phase-1-Studie bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) untersucht. Die mittlere Lenacapavir-Exposition (gesamt und ungebunden) war bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) in Bezug auf  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$  um das 1,47- bis 2,84-Fache bzw. 2,61- bis 5,03-Fache höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Expositions-Wirkungsbeziehung von Lenacapavir wird dieser Anstieg jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Studie bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  und  $< 30$  ml/Minute) untersucht. Die Exposition gegenüber Lenacapavir war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion erhöht (84 % bzw. 162 % in Bezug auf  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$ ); die Erhöhung wurde jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da Lenacapavir zu ca. 99,8 % proteingebunden ist, ist nicht zu erwarten, dass die Dialyse die Lenacapavir-Exposition ändert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten zu Toxizität bei wiederholter Gabe, Geno- und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lenacapavir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Lenacapavir zeigte in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag einmal alle 13 Wochen, was Expositionen entspricht, die etwa 60-fach über der Exposition des empfohlenen humantherapeutischen Dosisbereichs lagen, kein kanzerogenes Potenzial.

In einer Studie über 2 Jahre zur Karzinogenität bei Ratten zeigten sich bei Tieren, denen einmal alle 13 Wochen eine 927-mg/kg-Dosis verabreicht wurde, an den Injektionsstellen durch die Lenacapavir-Behandlung induzierte subkutane primäre Sarkome, die mit Fibrose und Entzündung assoziiert waren. Bei 11/110 Tieren traten Sarkome bei der hohen Dosis auf, wobei jedes Tier bis zu 16 Injektionsstellen hatte – dies entspricht einer Inzidenz von  $<1$  % aller Injektionsstellen bei den Tieren mit der hohen Dosis. Die Arzneimittelkonzentrationen an den Injektionsdepotstellen sind schwer zu bestimmen, aber systemisch entspricht die 927-mg/kg-Dosis dem 44-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Beim *No-Observed-Adverse-Effect-Level* (NOAEL, Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) entspricht die 309-mg/kg-Dosis dem 25-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Ratten sind anfällig für Sarkombildung an der subkutanen Injektionsstelle; eine klinische Relevanz beim Menschen kann jedoch in Anbetracht der langen Verweildauer des Arzneimitteldepots nicht ausgeschlossen werden. Mit der systemischen Exposition gegenüber Lenacapavir in beliebigen Dosen waren keine Neoplasmen assoziiert.

Bei Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Lenacapavir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf die entwicklungsbezogenen Endpunkte der Nachkommen beobachtet.

Bei Ratten wurde die männliche und weibliche Fertilität bei Lenacapavir-Expositionen bis zum 8-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten und Kaninchen wurde die embryofetale Entwicklung bei Expositionen bis zum 21- bzw. 172-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde die prä- und postnatale Entwicklung bei Expositionen bis zum 7-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde der Übergang von Lenacapavir von den Muttertieren auf die neonatalen Ratten beobachtet. Es ist jedoch nicht bekannt, ob der Übergang über die Plazenta oder die Milch erfolgte; daher ist nicht bekannt, ob Lenacapavir möglicherweise beim Menschen in die Plazenta oder in die Muttermilch übergeht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Macrogol (E1521)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Injektionslösung sofort angewendet werden, nachdem sie in die Spritzen aufgezogen wurde. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 4 Stunden bei 25 °C außerhalb der Verpackung nachgewiesen.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Sunlenca-Injektionslösung ist als Dosierungs-Kit erhältlich, das Folgendes enthält:

- 2 Durchstechflaschen aus farblosem, durchsichtigem Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit einem elastomeren Butylgummi-Stopfen versehen und mit einem Aluminiumsiegel mit Flip-off-Kappe versiegelt;
- 2 Durchstechflaschen-Verbindungsstücke, 2 Einwegspritzen und 2 Sicherheits-Injektionsnadeln zur subkutanen Injektion (G22, 12,7 mm).

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Unter aseptischen Bedingungen arbeiten. Lösung in den Durchstechflaschen vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüfen. Die Sunlenca-Injektionslösung ist eine gelbe bis braune Lösung. Sunlenca-Injektionslösung nicht anwenden, wenn sie verfärbt ist oder Partikel enthält. Sobald die Lösung aus den Durchstechflaschen entnommen wurde, sollten die subkutanen Injektionen so bald wie möglich verabreicht werden.

Die Bestandteile des Injektionskits sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Verwendung der Durchstechflaschen-Verbindungsstücks ist erforderlich. Für eine vollständige Dosis sind zwei 1,5-ml-Injektionen erforderlich.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung und Handhabung von Sunlenca befinden sich in der Packungsbeilage (siehe ‚Anleitung zur Anwendung‘).

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1671/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sunlenca 300 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Beige, kapselförmige Filmtabletten mit einer Größe von 10 mm x 21 mm; mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „62L“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Sunlenca-Filmtabletten sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, zur oralen Aufsättigung vor der Anwendung lang wirkender Lenacapavir-Injektionen, indiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir sollte das medizinische Fachpersonal die Patienten sorgfältig auswählen. Diese müssen mit dem erforderlichen Injektionsplan einverstanden sein und über die Bedeutung der Einhaltung der planmäßigen Termine für die Dosierung aufgeklärt werden. Diese sind wichtig, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines virologischen Rebounds und der potenziellen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit versäumten Dosen zu verringern. Darüber hinaus sollte das medizinische Fachpersonal die Patienten über die Bedeutung der Adhärenz in Bezug auf die optimierte Hintergrundtherapie (*optimised background regimen*, OBR) aufklären, um das Risiko eines virologischen Rebounds und einer potenziellen Resistenzentwicklung weiter zu senken.

#### Dosierung

Die Einleitung der Behandlung mit Lenacapavir erfordert, dass die Sunlenca-Filmtabletten zur oralen Aufsättigung vor der Verabreichung der Sunlenca-Injektionslösung eingenommen werden.

### Einleitung

An Behandlungstag 1 und Behandlungstag 2 beträgt die empfohlene tägliche Dosis Sunlenca 600 mg, die als Tabletten eingenommen werden. An Behandlungstag 8 beträgt die empfohlene Dosis 300 mg, die als Tablette eingenommen wird. An Behandlungstag 15 beträgt die empfohlene Dosis dann 927 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird.

**Tabelle 1: Empfohlenes Behandlungsregime für Sunlenca: Einleitung**

| Behandlungszeitpunkt | Dosis von Sunlenca: Einleitung                                    |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Tag 1                | 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)                                |
| Tag 2                | 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)                                |
| Tag 8                | 300 mg oral (1 x 300-mg-Tablette)                                 |
| Tag 15               | 927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen <sup>a</sup> ) |

a Zwei Injektionen an jeweils unterschiedlichen Stellen am Abdomen.

### Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme der Dosis von Tag 2 (600 mg) versäumt wurde:

- wenn weniger als 6 Tage vergangen sind, sollte der Patient so bald wie möglich 600 mg einnehmen und an Tag 8 weitere 300 mg;
- wenn 6 Tage oder mehr vergangen sind, sollte der Patient so bald wie möglich 600 mg einnehmen und 300 mg an Tag 15.

Wenn die Einnahme der Dosis von Tag 8 (300 mg) versäumt wurde:

- wenn weniger als 6 Tage vergangen sind, sollte der Patient so bald wie möglich 300 mg einnehmen;
- wenn 6 Tage oder mehr vergangen sind, sollte der Patient 300 mg an Tag 15 einnehmen.

Unabhängig davon, wann die orale Dosis von Tag 2 oder Tag 8 eingenommen wird, sollten die subkutanen Injektionen an Tag 15 verabreicht werden, wie in Tabelle 1 beschrieben.

Wenn der Patient innerhalb von 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Dosis Sunlenca erbricht, sollte eine weitere orale Dosis eingenommen werden. Wenn der Patient mehr als 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Dosis Sunlenca erbricht, muss keine weitere Dosis Sunlenca eingenommen werden und das geplante Einnahmeschema sollte fortgesetzt werden.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei Patienten mit einer leichten, mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq 15$  ml/min) nicht erforderlich. Sunlenca wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl  $< 15$  ml/min oder unter Nierenersatztherapie) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Sunlenca bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Sunlenca ist bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse A oder B) Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Sunlenca wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher sollte Sunlenca bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sunlenca bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sunlenca-Filmtabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, weil die Auswirkungen auf die Resorption von Lenacapavir nicht untersucht wurden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren, wie z. B.:

- Antimykobakterielle Arzneimittel: Rifampicin
  - Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin
  - Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Immunrekonstitutions-Syndrom

Bei Patienten mit HIV und schwerer Immunschwäche kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schwerwiegenden klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führen kann. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem Cytomegalovirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Sunlenca oder jede andere antiretrovirale Therapie die HIV-Infektion nicht heilt und sie trotzdem opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, weiterhin erforderlich.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die moderate CYP3A- und P-gp-Induktoren sind (z. B. Efavirenz), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die gleichzeitig starke von CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Inhibitoren sind (d. h. alle 3 Signalwege), wie z. B. Atazanavir/Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Lenacapavir

Lenacapavir ist ein Substrat von CYP3A, P-gp und UGT1A1. Starke Induktoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1, wie Rifampicin, können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann; eine gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Moderate Induktoren von CYP3A und P-gp, wie Efavirenz, können ebenfalls die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen; eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Inhibitoren von allen drei Signalwegen CYP3A, P-gp und UGT1A1 zusammen, wie z. B. Atazanavir/Cobicistat, können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant erhöhen; die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

Starke CYP3A4-Inhibitoren allein (z. B. Voriconazol) oder starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp zusammen (z. B. Cobicistat) führen nicht zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg der Lenacapavir-Expositionen.

### Auswirkungen von Lenacapavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Lenacapavir ist ein moderater Inhibitor von CYP3A und ein P-gp-Inhibitor. Vorsicht ist geboten, wenn Sunlenca zusammen mit einem empfindlichen CYP3A- und/oder P-gp-Substrat mit enger therapeutischer Breite angewendet wird. Lenacapavir ist kein klinisch bedeutsamer Inhibitor von BCRP und hemmt OATP nicht.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Sunlenca und anderen Arzneimitteln**

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                               | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                    |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                         |
| Rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg einmal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC: ↓ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 55 %                                                                                                                                                                                                      | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| Rifabutin                                           | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann. | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                     | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                    | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTI-KONVULSIVA</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Carbamazepin<br>Phenytoin                                                | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                                                                                                                                                                                          | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                   |
| Oxcarbazepin<br>Phenobarbital                                            | Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin mit Lenacapavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.                        | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).<br><br>Andere Antikonvulsiva sollten in Erwägung gezogen werden. |
| <b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )                            | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.                                  | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                   |
| <b>ANTI-RETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Atazanavir/Cobicistat <sup>b,d,e</sup><br>(300 mg/150 mg einmal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                                                                                         | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).                                                                  |
| Efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg einmal täglich)                       | Lenacapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| Etravirin<br>Nevirapin<br>Tipranavir/Ritonavir                           | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann. |                                                                                                                                          |
| Cobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg einmal täglich)                      | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                                                                                         | Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.                                                                              |
| Darunavir/Cobicistat <sup>b,d,h</sup><br>(800 mg/150 mg einmal täglich)  | Lenacapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |
| Ritonavir                                                                | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.                                                                                                                                |                                                                                                                                          |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten        | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tenofoviralfenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg) | <p>Tenofoviralfenamid:<br/>AUC: ↑ 32 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 24 %</p> <p>Tenofovir<sup>k</sup>:<br/>AUC: ↑ 47 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 23 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                | Eine Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ERGOTAMIN-DERIVATE</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dihydroergotamin<br>Ergotamin               | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p>                                                                                                                                                                                                                          | Bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin oder Ergotamin mit Sunlenca ist Vorsicht geboten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5)-HEMMER</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil       | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentration von PDE-5-Hemmern kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p>                                                                                                                                                                                                                                | <p>Anwendung von PDE-5-Hemmern bei pulmonal arterieller Hypertonie: Die gleichzeitige Anwendung mit Tadalafil wird nicht empfohlen.</p> <p>Anwendung von PDE-5-Hemmern bei Erektionsstörung:<br/>Sildenafil: Eine Anfangsdosis von 25 mg wird empfohlen.<br/>Vardenafil: Höchstens 5 mg in einem Zeitraum von 24 Stunden.<br/>Tadalafil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Anwendung nach Bedarf: höchstens 10 mg alle 72 Stunden</li> <li>• Bei Anwendung einmal täglich: höchstens 2,5 mg</li> </ul>                                 |
| <b>KORTIKOSTEROIDE (systemisch)</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Cortison/Hydrocortison<br>Dexamethason      | <p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir können bei gleichzeitiger Anwendung mit systemischem Dexamethason abnehmen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.</p> | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Sunlenca mit Kortikosteroiden, bei denen die Expositionen durch CYP3A-Inhibitoren signifikant erhöht sind, kann das Risiko für ein Cushing Syndrom und Suppression der Nebennierenrindenfunktion erhöhen. Mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Dexamethason mit Sunlenca ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitanwendung. Andere Kortikosteroide sollten in Erwägung gezogen werden.</p> |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                                        | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                 | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>                                                             |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                                   | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein. | Lovastatin und Simvastatin mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten (z. B. Myopathie).                                                                                                             |
| Atorvastatin                                                                                |                                                                                                                                                                 | Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                                              |
| Pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (2 mg Einzeldosis; gleichzeitig oder 3 Tage nach Lenacapavir) | Pitavastatin:<br>AUC:↔<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                   | Eine Dosisanpassung von Pitavastatin und Rosuvastatin ist nicht erforderlich.                                                                                                                                                                             |
| Rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (5 mg Einzeldosis)                                            | Rosuvastatin:<br>AUC:↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> :↑ 57 %                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ANTIARRHYTHMIKA</b>                                                                      |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Digoxin                                                                                     | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.             | Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin wird empfohlen.                                                                                                                                                   |
| <b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg Einzeldosis; oral; gleichzeitige)                        | Midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-Hydroxymidazolam°:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                                 | Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam oder Triazolam mit Sunlenca ist Vorsicht geboten.                                                                                                                                                              |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg Einzeldosis; oral; 1 Tag nach Lenacapavir)               | Midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-Hydroxymidazolam°:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Triazolam                                                                                   | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Triazolam kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ANTIKOAGULANZIEN</b>                                                                     |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Edoxaban               | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von DOAK kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                | Aufgrund des potenziellen Blutungsrisikos kann eine Dosisanpassung von DOAK erforderlich sein. Für weitere Informationen über die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A-Inhibitoren und/oder P-gp-Inhibitoren die Fachinformation des DOAKs heranziehen. |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten                                           | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<br>Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub>                                                                  | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Sunlenca                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>                                                            |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| Voriconazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg zweimal täglich/200 mg zweimal täglich) | Lenacapavir:<br>AUC:↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                                | Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.                        |
| Itraconazol<br>Ketoconazol                                                     | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentration von Lenacapavir kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol erhöht sein.         |                                                                                    |
| <b>H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>                                                |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| Famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg einmal täglich, 2 Stunden vor Lenacapavir)     | Famotidin:<br>AUC:↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                                  | Eine Dosisanpassung von Famotidin ist nicht erforderlich.                          |
| <b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>                                                     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| Ethinylestradiol<br>Progestine                                                 | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Progestinen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein. | Eine Dosisanpassung von Ethinylestradiol und Progestinen ist nicht erforderlich.   |
| <b>GESCHLECHTSANGLEICHENDE HORMONE</b>                                         |                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |
| 17β-Estradiol<br>Anti-Androgene<br>Gestagen<br>Testosteron                     | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.                  | Eine Dosisanpassung dieser geschlechtsspezifischen Hormone ist nicht erforderlich. |

a Nüchtern.

b Diese Studie wurde mit Lenacapavir 300 mg als orale Einzeldosis durchgeführt.

c Als starker Induktor von CYP3A und als Induktor von P-gp und UGT eingestuft.

d Mit einer Mahlzeit.

e Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor von UGT1A1 und P-gp eingestuft.

f Als moderater Induktor von CYP3A und als Induktor von P-gp eingestuft.

g Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor von P-gp eingestuft.

h Als starker Inhibitor von CYP3A und als Inhibitor und Induktor von P-gp eingestuft.

i Diese Studie wurde mit Lenacapavir 600 mg Einzeldosis nach einer Aufsättigung von 600 mg zweimal täglich über 2 Tage durchgeführt, 600 mg Einzeldosen Lenacapavir wurden mit jedem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verabreicht.

j Als P-gp-Substrat eingestuft.

k Tenofovirafenamid wird *in vivo* zu Tenofovir umgebaut.

l Als OATP-Substrat eingestuft.

m Als BCRP-Substrat eingestuft.

n Als CYP3A-Substrat eingestuft.

o Aktiver Hauptmetabolit von Midazolam.

p Als starker Inhibitor von CYP3A eingestuft.

q Diese Studie wurde mit Voriconazol 400 mg Aufsättigungsdosis zweimal täglich für einen Tag durchgeführt, gefolgt von 200 mg Erhaltungsdosis zweimal täglich.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lenacapavir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sunlenca während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Sunlenca.

#### Stillzeit

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Es ist nicht bekannt, ob Lenacapavir in die Muttermilch übergeht. Nach Verabreichung an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurde Lenacapavir in geringen Mengen im Plasma von gesäugten Rattenjungen nachgewiesen; es wurden keine Auswirkungen bei diesen Rattenjungen beobachtet.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Lenacapavir auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierstudien haben keine Auswirkungen von Lenacapavir auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist davon auszugehen, dass Sunlenca keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung bei stark behandlungserfahrenen erwachsenen Studienteilnehmern mit HIV war Übelkeit (6 %).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Eine tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen wird in Tabelle 3 dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

| Häufigkeit <sup>a</sup>                        | Nebenwirkung                 |
|------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>           |                              |
| Nicht bekannt                                  | Immunrekonstitutions-Syndrom |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> |                              |
| Häufig                                         | Übelkeit                     |

a Die Häufigkeit basiert auf allen Studienteilnehmern (Kohorten 1 und 2) in CAPELLA (siehe Abschnitt 5.1).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Immunrekonstitutions-Syndrom*

Bei Patienten mit HIV und schwerer Immunschwäche kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer CART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen

entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in **Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis von Sunlenca umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Lenacapavir stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in deutlichem Maße eliminiert wird.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel; ATC-Code: J05AX31

#### Wirkmechanismus

Lenacapavir ist ein mehrstufiger selektiver, Inhibitor der HIV-1-Capsid-Funktion, der direkt an die Schnittstelle zwischen den Capsid-Protein (CA)-Untereinheiten bindet. Lenacapavir hemmt die HIV-1-Replikation, indem es in mehrere wesentliche Schritte des viralen Lebenszyklus eingreift, darunter die capsidvermittelte nukleäre Aufnahme von proviraler HIV-1-DNA (indem nukleäre Importproteine daran gehindert werden, an Capsid zu binden), die Virusassemblierung und -Freisetzung (indem es in die Gag/Gag-Pol-Funktion eingreift und dadurch die Produktion von CA-Untereinheiten reduziert) sowie die Capsid-Kernbildung (durch Störung der Assoziationsrate der Capsid-Untereinheiten, was zu fehlgeformten Capsiden führt).

#### Antivirale Aktivität und Selektivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lenacapavir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC<sub>50</sub>- und Selektivitäts(CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>)-Werte reichten von 30 bis 190 pM bzw. 140.000 bis > 1.670.000 für das Wildtyp(WT)-HIV-1-Virus. Die Protein-adjustierte EC<sub>95</sub> von Lenacapavir lag bei 4 nM (3,87 ng pro ml) in der MT-4-T-Zelllinie für das WT-HIV-1-Virus.

In einer Studie zu Lenacapavir in Kombination mit Vertretern der wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI], nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI], Integrase-Strangtransfer-Hemmer [INSTI] und Protease-Inhibitoren [PI]) wurden antivirale Synergieeffekte beobachtet. Bei diesen Kombinationen wurde kein Antagonismus beobachtet.

In Zellkulturen zeigte Lenacapavir antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O), einschließlich der Subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir war im Vergleich zu HIV-1 gegen HIV-2-Isolate um das 15- bis 25-Fache weniger aktiv.

## Resistenz

### *In Zellkultur*

HIV-1-Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir wurden in Zellkulturen selektiert. Die Resistenzselektion mit Lenacapavir *in vitro* identifizierte 7 Mutationen im CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S und T107N einzeln oder in doppelter Kombination. Die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir war im Vergleich zum WT-Virus um das 4- bis > 3.226-Fache reduziert. HIV-1-Varianten mit > 10-facher Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir im Vergleich zum WT-Virus zeigten eine verringerte Replikationskapazität in den primär humanen CD4-T-Lymphozyten und Makrophagen (0,03 – 28 % bzw. 1,9 – 72 % beim WT-Virus).

In Studie GS-US-200-4625 („CAPELLA“) erfüllten 39 % (28/72) der stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmer die Kriterien für die Resistenzanalysen bis Woche 156 (HIV-1-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml zum Zeitpunkt des bestätigten virologischen Versagens [suboptimales virologisches Ansprechen in Woche 4, virologischer Rebound oder Virämie beim letzten Termin]) und wurden auf das Auftreten Lenacapavir-assoziiierter Mutationen untersucht. Lenacapavir-assoziierte Capsid-Mutationen wurden bei 19,0 % (n = 14) der Studienteilnehmer nachgewiesen. Die CA-Mutation M66I wurde bei 8,3 % (n = 6) der Studienteilnehmer beobachtet, allein oder in Kombination mit anderen Sunlenca-assoziierten Capsid-Mutationen, darunter Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T und T107T/A/C. Vier Studienteilnehmer hatten Q67H + K70R im CA mit oder ohne A105T und/oder T107N. Bei einem Studienteilnehmer trat K70N + N74K + T107T/N auf, bei einem Studienteilnehmer N74D allein, bei einem Studienteilnehmer Q67Q/H allein und bei einem Studienteilnehmer Q67K + K70H. Acht Studienteilnehmer mit virologischem Versagen hatten gegen die Komponenten der OBR eine Resistenz, die auf der Entwicklung einer Substitution beruhte.

Phänotypische Analysen zeigten, dass die M66I- und Q67K + K70H-Mutationsmuster im Vergleich zum WT mit einer Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit um das 234-Fache (median) bzw. 167-Fache assoziiert waren. Im Vergleich zum WT war das Q67H + K70R + A105T- oder T107N-Resistenzmuster mit einer durchschnittlichen 195-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert, und Q67H + K70R allein war im Vergleich zum WT mit einer 15-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert. Das Vorliegen von K70N + N74K-Mutationen war im Vergleich zum WT mit einer 289-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert, und die Q67Q/H-Mutation war im Vergleich zum WT mit einer 5,9-fachen Reduzierung der Lenacapavir-Empfindlichkeit assoziiert.

### *Kreuzresistenz*

Die antivirale *in-vitro* Aktivität von Lenacapavir wurde gegen ein breites Spektrum an zielgerichteten HIV-1-Mutanten und von Patienten abgeleiteten HIV-1-Isolaten mit Resistenz gegen die vier wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, INSTI und PI; n = 58) sowie gegen Viren, die resistent sind gegen Maturations-Inhibitoren (n = 24) und gegen Viren, die resistent sind gegen die Klasse der Entry-Inhibitoren (EI) (Fostemsavir, Ibalizumab, Maraviroc und Enfuvirtid; n = 42) bestimmt. Diese Daten zeigten, dass Lenacapavir gegen alle getesteten Varianten voll aktiv blieb und dabei ein nicht überlappendes Resistenzprofil aufwies. Darüber hinaus wurde die antivirale Aktivität von Lenacapavir in Patientenisolaten durch das Vorhandensein von natürlich vorkommenden Gag-Polymorphismen nicht beeinflusst.

## Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer QT/QTc-Studie im Parallelgruppendedesign hatte Lenacapavir keine klinisch relevante Auswirkung auf das QTcF-Intervall. Bei supratherapeutischer Lenacapavir-Exposition (9-mal höher als die therapeutische Exposition bei Anwendung von Sunlenca) betrug der erwartete mittlere (oberes 90-%-Konfidenzintervall) Anstieg des QTcF-Intervalls 2,6 (4,8) msec, und es bestand kein Zusammenhang (p = 0,36) zwischen den beobachteten Lenacapavir-Plasmakonzentrationen und einer Veränderung von QTcF.

## Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sunlenca bei stark behandlungserfahrenen Studienteilnehmern mit multiresistentem HIV-1 basieren auf einer teilweise randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie, GS-US-200-4625 („CAPELLA“), über einen Zeitraum von 156 Wochen.

CAPELLA wurde mit 72 stark behandlungserfahrenen Studienteilnehmern mit gegen mehrere Arzneimittelklassen resistentem HIV-1 durchgeführt. Die Studienteilnehmer mussten eine Viruslast von  $\geq 400$  Kopien/ml, eine dokumentierte Resistenz gegen mindestens zwei antiretrovirale Arzneimittel aus jeder von mindestens 3 der 4 Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, PI und INSTI) aufweisen. Bei Studienbeginn durften höchstens 2 voll aktive antiretrovirale Arzneimittel aus den 4 Klassen antiretroviraler Arzneimittel aufgrund von Resistenz, Unverträglichkeit, Verfügbarkeit des Arzneimittels, Kontraindikationen oder anderer Sicherheitsbedenken übrig sein.

Die Studie bestand aus zwei Kohorten. Die Studienteilnehmer wurden in die randomisierte Kohorte (Kohorte 1,  $n = 36$ ) aufgenommen, wenn sie im Vergleich zum Screening-Termin einen Rückgang der HIV-1-RNA um  $< 0,5 \log_{10}$  hatten. Die Studienteilnehmer wurden in die nicht randomisierte Kohorte (Kohorte 2,  $n = 36$ ) aufgenommen, wenn sie im Vergleich zum Screening-Termin einen Rückgang der HIV-1-RNA um  $\geq 0,5 \log_{10}$  hatten oder nachdem Kohorte 1 ihre geplante Stichprobengröße erreicht hatte. Die Studienteilnehmer erhielten 600 mg, 600 mg bzw. 300 mg Lenacapavir oral an Tag 1, Tag 2 bzw. Tag 8, und anschließend 927 mg subkutan an Tag 15 und danach alle 6 Monate 927 mg subkutan (siehe Abschnitt 5.2).

In dem funktionellen 14-tägigen Monotherapiezeitraum wurden die Studienteilnehmer in Kohorte 1 verblindet in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um entweder Lenacapavir oder Placebo zu erhalten, wobei sie gleichzeitig ihre versagende Therapie fortsetzten. Nach dem funktionellen Monotherapiezeitraum setzten die Studienteilnehmer, die Sunlenca erhalten hatten, die Behandlung mit Sunlenca zusammen mit einer OBR fort; die Studienteilnehmer, die während dieses Zeitraums Placebo erhalten hatten, begannen mit Sunlenca zusammen mit einer OBR.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer in Kohorte 1 war männlich (72 %), Weiß (46 %) oder Schwarz (46 %) und zwischen 24 und 71 Jahre alt (Durchschnitt [Standardabweichung; SD]: 52 [11,2] Jahre). Zu Studienbeginn lag die mediane Viruslast und CD4-Zellzahl bei  $4,5 \log_{10}$  Kopien/ml (Spanne 2,33 bis 5,40) bzw. 127 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 6 bis 827). Die Mehrheit (53 %) der Studienteilnehmer hatte keine voll aktiven Wirkstoffe in ihrem ersten versagenden Behandlungsregime.

Die Studienteilnehmer in Kohorte 2 begannen an Tag 1 mit Sunlenca und einer OBR.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer in Kohorte 2 war männlich (78 %), Weiß (36 %), Schwarz (31 %) oder asiatischer Abstammung (33 %) und zwischen 23 und 78 Jahre alt (Durchschnitt [SD]: 48 [13,7] Jahre). Zu Studienbeginn lag die mediane Viruslast und CD4-Zellzahl bei  $4,5 \log_{10}$  Kopien/ml (Spanne 1,28 bis 5,70) bzw. 195 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 3 bis 1296). In Kohorte 2 hatten 31 % der Studienteilnehmer keinen voll aktiven Wirkstoff, 42 % hatten einen voll aktiven Wirkstoff, und 28 % hatten zwei oder mehr voll aktive Wirkstoffe in ihrem ersten versagenden Behandlungsregime.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Studienteilnehmern in Kohorte 1, die am Ende des funktionellen Monotherapiezeitraums eine Reduzierung der HIV-1-RNA um  $\geq 0,5 \log_{10}$  Kopien/ml im Vergleich zum Studienbeginn erreichten. Die Ergebnisse der Analysen des primären Endpunkts zeigten die Überlegenheit von Sunlenca gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 4: Anteil der Studienteilnehmer, die eine Reduzierung der Viruslast um  $\geq 0,5 \log_{10}$  erreichten (Kohorte 1)**

|                                                                                                                       | <b>Sunlenca<br/>(n = 24)</b>           | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Anteil der Studienteilnehmer, die eine Reduzierung der Viruslast um <math>\geq 0,5 \log_{10}</math> erreichten</b> | 87,5 %                                 | 16,7 %                      |
| <b>Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (95 % KI); p-Wert</b>                                                      | 70,8 % (34,9 % bis 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Die Ergebnisse in Woche 26, 52 und 156 sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 5: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml bzw. < 200 Kopien/ml) in Woche 26<sup>a</sup>, 52<sup>b</sup> und 156<sup>c</sup> mit Sunlenca plus OBR in der CAPELLA-Studie (Kohorte 1)**

|                                                                                                                                         | <b>Sunlenca plus OBR</b>   |                            |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                         | <b>Woche 26<br/>n = 36</b> | <b>Woche 52<br/>n = 36</b> | <b>Woche 156<br/>n = 34<sup>d</sup></b> |
| <b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>                                                                                                      | 81 %                       | 83 %                       | 65 % <sup>e</sup>                       |
| <b>HIV-1-RNA &lt; 200 Kopien/ml</b>                                                                                                     | 89 %                       | 86 %                       | 68 % <sup>f</sup>                       |
| <b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml<sup>g</sup></b>                                                                             | 19 %                       | 14 %                       | 18 %                                    |
| <b>HIV-1-RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml<sup>g</sup></b>                                                                            | 11 %                       | 11 %                       | 15 %                                    |
| <b>Keine virologischen Daten im Woche-26-, Woche-52- oder Woche-156-Fenster</b>                                                         | 0                          | 3 %                        | 18 %                                    |
| Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt <sup>h</sup>                                                        | 0                          | 0                          | 3 %                                     |
| Studienmedikation aus anderen Gründen <sup>i</sup> abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml oder < 200 Kopien/ml | 0                          | 3 %                        | 9 %                                     |
| Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation                                                                    | 0                          | 0                          | 6 %                                     |

a Das Woche-26-Fenster reichte von Tag 184 bis Tag 232 (einschließlich).

b Das Woche-52-Fenster reichte von Tag 324 bis Tag 414 (einschließlich).

c Das Woche-156-Fenster reichte von Tag 1 052 bis Tag 1 142 (einschließlich).

d Zwei Studienteilnehmer, welche die CAPELLA-Studie vor Woche 156 beendeten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

e Basierend auf der Analyse „fehlend = nicht in die Analyse eingeschlossen“ zur Imputation fehlender Werte hatten 82 % (23/28) der Studienteilnehmer in Woche 156 eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml.

f Basierend auf der Analyse „fehlend = nicht in die Analyse eingeschlossen“ zur Imputation fehlender Werte hatten 86 % (24/28) der Studienteilnehmer in Woche 156 eine HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml.

g Umfasst Studienteilnehmer, die im Woche-26- bzw. Woche-52-Zeitfenster  $\geq$  50 Kopien/ml bzw.  $\geq$  200 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von  $\geq$  50 Kopien/ml bzw.  $\geq$  200 Kopien/ml hatten.

h Umfasst Studienteilnehmer, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

i Umfasst Studienteilnehmer, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

**Tabelle 6: Virologische Ergebnisse (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) nach Baseline-Kovariaten in Woche 26<sup>a</sup>, 52<sup>b</sup> und 156<sup>c</sup> mit Sunlenca plus OBR in der CAPELLA-Studie (Kohorte 1)**

|                                                              | <b>Sunlenca plus OBR</b>   |                            |                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                                              | <b>Woche 26<br/>n = 36</b> | <b>Woche 52<br/>n = 36</b> | <b>Woche 156<br/>n = 34</b> |
| <b>Viruslast im Plasma zu Studienbeginn (Kopien/ml)</b>      |                            |                            |                             |
| $\leq 100.000$                                               | 86 % (25/29)               | 86 % (25/29)               | 67 % (18/27)                |
| $> 100.000$                                                  | 57 % (4/7)                 | 71 % (5/7)                 | 57 % (4/7)                  |
| <b>CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b> |                            |                            |                             |
| $< 200$                                                      | 78 % (21/27)               | 78 % (21/27)               | 58 % (15/26)                |

|                                                          | Sunlenca plus OBR  |                    |                     |
|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                          | Woche 26<br>n = 36 | Woche 52<br>n = 36 | Woche 156<br>n = 34 |
| ≥ 200                                                    | 89 % (8/9)         | 100 % (9/9)        | 88 % (7/8)          |
| <b>INSTI-Resistenzprofil zu Studienbeginn</b>            |                    |                    |                     |
| Mit INSTI-Resistenz                                      | 85 % (23/27)       | 81 % (22/27)       | 62 % (16/26)        |
| Ohne INSTI-Resistenz                                     | 63 % (5/8)         | 88 % (7/8)         | 71 % (5/7)          |
| <b>Anzahl der voll aktiven ARV-Wirkstoffe in der OBR</b> |                    |                    |                     |
| 0                                                        | 67 % (4/6)         | 67 % (4/6)         | 67 % (4/6)          |
| 1                                                        | 86 % (12/14)       | 79 % (11/14)       | 58 % (7/12)         |
| ≥ 2                                                      | 81 % (13/16)       | 94 % (15/16)       | 69 % (11/16)        |
| <b>Anwendung von DTG und/oder DRV in der OBR</b>         |                    |                    |                     |
| Mit DTG und DRV                                          | 83 % (10/12)       | 83 % (10/12)       | 58 % (7/12)         |
| Mit DTG, ohne DRV                                        | 83 % (5/6)         | 83 % (5/6)         | 60 % (3/5)          |
| Ohne DTG, mit DRV                                        | 78 % (7/9)         | 89 % (8/9)         | 67 % (6/9)          |
| Ohne DTG oder DRV                                        | 78 % (7/9)         | 78 % (7/9)         | 75 % (6/8)          |

ARV = antiretroviral; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor (Integrase-Strangtransfer-Hemmer); OBR = optimised background regimen (optimierte Hintergrundtherapie)

- a Das Woche-26-Fenster reichte von Tag 184 bis Tag 232 (einschließlich).
- b Das Woche-52-Fenster reichte von Tag 324 bis Tag 414 (einschließlich).
- c Das Woche-156-Fenster reichte von Tag 1 052 bis Tag 1 142 (einschließlich).

In Kohorte 1 betrug die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn in Woche 26, Woche 52 bzw. Woche 156 81 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -101 bis 522), 82 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -194 bis 467) bzw. 157 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -93 bis 659).

In Kohorte 2 erreichten in Woche 26, Woche 52 bzw. Woche 156 81 % (29/36), 72 % (26/36) bzw. 58 % (21/36) der Studienteilnehmer eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, und die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug 98 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -103 bis 459), 113 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -124 bis 405) bzw. 173 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: -168 bis 455).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sunlenca eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach populationspharmakokinetischen Analysen waren die Lenacapavir-Expositionen ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  und  $C_{trough}$ ) bei stark behandlungserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion um 29 % bis 84 % höher als bei Studienteilnehmern ohne HIV-1-Infektion.

### Resorption

#### *Orale Anwendung*

Lenacapavir wird nach oraler Anwendung resorbiert, wobei die Spitzen-Plasmaspiegel ca. 4 Stunden nach der Anwendung von Sunlenca gemessen werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach oraler Anwendung ist gering (ca. 6 bis 10 %). Lenacapavir ist ein Substrat von P-gp.

$AUC$ ,  $C_{max}$  und  $T_{max}$  von Lenacapavir waren im Vergleich zum Nüchternzustand bei Einnahme mit einer fettarmen (~400 kcal, 25 % Fett) oder fettreichen (~1000 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit vergleichbar. Oral eingenommenes Lenacapavir kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

### Subkutane Anwendung

Lenacapavir wird nach subkutaner Anwendung vollständig resorbiert. Aufgrund der langsamen Freisetzung an der Injektionsstelle ist das Resorptionsprofil von subkutan angewendetem Lenacapavir komplex, mit Spitzen-Plasmaspiegel 84 Tage nach der Verabreichung.

### Pharmakokinetische Parameter

Simulierte Steady-State-Expositionen von Lenacapavir nach dem empfohlenen Anwendungsschema bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung**

| Parameter<br>Durchschnitt<br>(% CV) <sup>a</sup> | Tag 1 und 2: 600 mg (oral), Tag 8: 300 mg (oral), Tag 15: 927 mg (s.c.) |                                |                |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                                                  | Tag 1 bis Tag 15                                                        | Tag 15 bis Ende von<br>Monat 6 | Steady State   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)                      | 69,6 (56)                                                               | 87 (71,8)                      | 97,2 (70,3)    |
| AUC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)                  | 15.600 (52,9)                                                           | 250.000 (66,6)                 | 300.000 (68,5) |
| C <sub>trough</sub><br>(ng/ml)                   | 35,9 (56,8)                                                             | 32,7 (88)                      | 36,2 (90,6)    |

CV = Coefficient of Variation (Variationskoeffizient); s.c. = subkutan

a Simulierte Expositionen unter Verwendung von populationspharmakokinetischen Analysen.

### Verteilung

Nach populationspharmakokinetischen Analysen betrug das Verteilungsvolumen von Lenacapavir im Steady-State 976 Liter bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion.

Lenacapavir ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (ca. 99,8 %, basierend auf *In-vivo*-Daten).

### Biotransformation

Nach einer intravenösen Einzeldosis von radiomarkiertem Lenacapavir bei gesunden Studienteilnehmern wurden 76 % der gesamten Radioaktivität im Fäzes und < 1 % im Urin wiedergefunden. Unverändertes Lenacapavir war der vorherrschende Anteil im Plasma (69 %) und den Fäzes (33 %). Bei der Lenacapavir-Elimination spielte die Metabolisierung eine untergeordnete Rolle. Lenacapavir wurde mittels Oxidation, N-Dealkylierung, Hydrogenierung, Amidhydrolyse, Glucuronidierung, Hexose-Konjugation, Pentose-Konjugation und Glutathion-Konjugation metabolisiert, vorwiegend über CYP3A und UGT1A1. Kein einzelner zirkulierender Metabolit machte > 10 % der arzneimittelbezogenen Exposition im Plasma aus.

### Elimination

Die mediane Halbwertszeit nach oraler und subkutaner Anwendung betrug 10 bis 12 Tage bzw. 8 bis 12 Wochen. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten eine Clearance von Lenacapavir von 3,62 l/h bei stark behandlingserfahrenen Studienteilnehmern mit HIV-1-Infektion.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach oraler Anwendung ist nicht-linear und im Dosisbereich von 50 bis 1800 mg weniger als dosisproportional.

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach subkutaner Injektion (309 mg/ml) ist im Dosisbereich von 309 bis 927 mg dosisproportional.

## Sonstige besondere Patientengruppen

### *Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Populationspharmakokinetische Analysen mit Daten aus Studien mit Erwachsenen, einschließlich einer begrenzten Anzahl älterer Patienten ( $n = 5$ ;  $\geq 65$  bis 78 Jahre), erbrachten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Lenacapavir aufgrund des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Gewichts.

### *Leberfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Phase-1-Studie bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) untersucht. Die mittlere Lenacapavir-Exposition (gesamt und ungebunden) war bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) in Bezug auf  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$  um das 1,47- bis 2,84-Fache bzw. 2,61- bis 5,03-Fache höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Expositions-Wirkungsbeziehung von Lenacapavir wird dieser Anstieg jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Studie bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  und  $< 30$  ml/Minute) untersucht. Die Exposition gegenüber Lenacapavir war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion erhöht (84 % bzw. 162 % in Bezug auf  $AUC_{inf}$  bzw.  $C_{max}$ ); die Erhöhung wurde jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da Lenacapavir zu ca. 99,8 % proteingebunden ist, ist nicht zu erwarten, dass die Dialyse die Lenacapavir-Exposition ändert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten zu Toxizität bei wiederholter Gabe, Geno- und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lenacapavir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Lenacapavir zeigte in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag einmal alle 13 Wochen, was Expositionen entspricht, die etwa 60-fach über der Exposition des empfohlenen humantherapeutischen Dosisbereichs lagen, kein kanzerogenes Potenzial.

In einer Studie über 2 Jahre zur Karzinogenität bei Ratten zeigten sich bei Tieren, denen einmal alle 13 Wochen eine 927-mg/kg-Dosis verabreicht wurde, an den Injektionsstellen durch die Lenacapavir-Behandlung induzierte subkutane primäre Sarkome, die mit Fibrose und Entzündung assoziiert waren. Bei 11/110 Tieren traten Sarkome bei der hohen Dosis auf, wobei jedes Tier bis zu 16 Injektionsstellen hatte – dies entspricht einer Inzidenz von  $< 1$  % aller Injektionsstellen bei den Tieren mit der hohen Dosis. Die Arzneimittelkonzentrationen an den Injektionsdepotstellen sind schwer zu bestimmen, aber systemisch entspricht die 927-mg/kg-Dosis dem 44-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Beim *No-Observed-Adverse-Effect-Level* (NOAEL, Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) entspricht die 309-mg/kg-Dosis dem 25-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Ratten sind anfällig für Sarkombildung an der subkutanen Injektionsstelle; eine klinische Relevanz beim Menschen kann jedoch in Anbetracht der langen Verweildauer des Arzneimitteldepots nicht ausgeschlossen werden. Mit der systemischen Exposition gegenüber Lenacapavir in beliebigen Dosen waren keine Neoplasmen assoziiert.

Bei Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Lenacapavir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf die entwicklungsbezogenen Endpunkte der Nachkommen beobachtet.

Bei Ratten wurde die männliche und weibliche Fertilität bei Lenacapavir-Expositionen bis zum 8-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten und Kaninchen wurde die embryofetale Entwicklung bei Expositionen bis zum 21- bzw. 172-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde die prä- und postnatale Entwicklung bei Expositionen bis zum 7-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde der Übergang von Lenacapavir von den Muttertieren auf die neonatalen Ratten beobachtet. Es ist jedoch nicht bekannt, ob der Übergang über die Plazenta oder die Milch erfolgte; daher ist nicht bekannt, ob Lenacapavir möglicherweise beim Menschen in die Plazenta oder in die Muttermilch übergeht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Copovidon  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572)  
Poloxamer

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talkum (E553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Sunlenca-Filmtabletten sind in kindergesicherten Blisterpackungen aus durchsichtigem PVC/Aluminium/Karton verpackt. Die Blisterpackungen sind mit Silicagel-Trockenmittel in einem flexiblen laminierten Beutel verpackt. Packungen mit 5 Tabletten.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1671/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (INJEKTIONSLösUNG)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sunlenca 464 mg Injektionslösung  
Lenacapavir

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 463,5 mg Lenacapavir.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Macrogol (E1521) und Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Injektionslösung**

2 Einzeldosis-Durchstechflaschen  
2 Durchstechflaschen-Verbindungsstücke  
2 Spritzen  
2 Injektionsnadeln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zur subkutanen Anwendung.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1671/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (INJEKTIONSLösUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sunlenca 464 mg Injektionslösung  
**Lenacapavir**  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**BEGLEITKARTE – Nur für medizinisches Fachpersonal**  
**ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG (INJEKTIONSLösUNG)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunlenca 464 mg Injektionslösung  
Lenacapavir

### 2. WIRKSTOFF(E)

463,5 mg/1,5 ml

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**DURCHSTECHEFLASCHE x2**



**DURCHSTECHEFLASCHEN-VERBINDUNGSSTÜCK x2**



**SPRITZE x2**



**22G-INJEKTIONSNADEL, 13 mm x2**



**HINWEIS:** Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur für medizinisches Fachpersonal  
ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG

#### ACHTUNG!

- **ZWEI 1,5 ml Injektionen** sind für eine vollständige Dosis erforderlich
- Die Verwendung des **DURCHSTECHEFLASCHEN-VERBINDUNGSSTÜCKES** ist erforderlich.

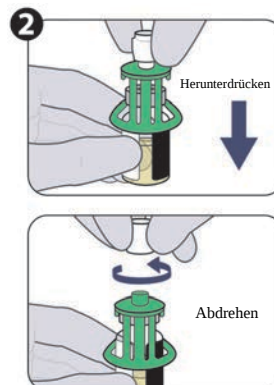
#### Stellen Sie sicher, dass:

- die Durchstechflasche und die vorbereitete Spritze eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthalten
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

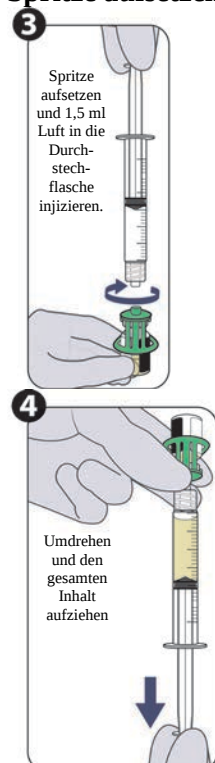
## Durchstechflasche vorbereiten



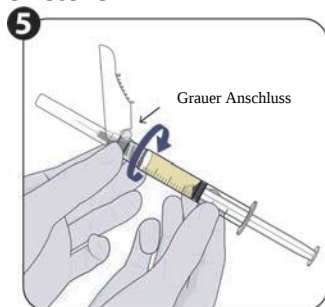
## Durchstechflaschen-Verbindungsstück vorbereiten



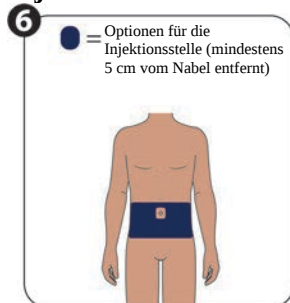
## Spritze aufsetzen und aufziehen



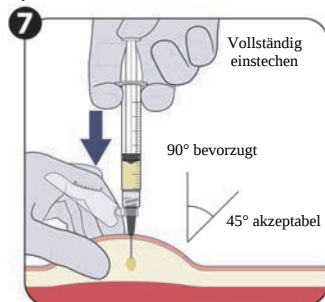
**22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen**



**Injektionsstelle am Bauchbereich des Patienten reinigen**



**1,5 ml Sunlenca subkutan injizieren**



**2. Injektion verabreichen**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON UND BEUTEL (FILMTABLETTEN)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunlenca 300 mg Filmtabletten  
Lenacapavir

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

5 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Reißen Sie oder schneiden Sie mit einer Schere an der gestrichelten Linie auf. [Nur Beutel]

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1671/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Sunlenca [nur Umkarton]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. [Nur Umkarton]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN  
[Nur Umkarton]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG (5 Tabletten Blisterpackung)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sunlenca 300 mg Filmtabletten  
Lenacapavir

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Tag 1 Zwei Tabletten einnehmen  
Datum: \_\_.\_\_.\_\_  
Tag 2 Zwei Tabletten einnehmen  
Datum: \_\_.\_\_.\_\_  
Tag 8 Eine Tablette einnehmen  
Datum: \_\_.\_\_.\_\_

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Sunlenca 464 mg Injektionslösung Lenacapavir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sunlenca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sunlenca beachten?
3. Wie ist Sunlenca anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sunlenca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Sunlenca und wofür wird es angewendet?

Sunlenca enthält den Wirkstoff Lenacapavir. Dies ist ein antiretrovirales Arzneimittel, das auch als Capsid-Inhibitor bezeichnet wird.

Sunlenca ist ein lang wirkendes Arzneimittel und wird **in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln** zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) Typ 1 angewendet, das Virus, das das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) verursacht.

Es wird angewendet zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen (z. B. wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht ausreichend wirksam sind oder nicht geeignet sind).

Die Behandlung mit Sunlenca in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird die Funktion Ihres Immunsystems (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, gesenkt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sunlenca beachten?

**Sunlenca darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Lenacapavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

- wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
  - **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **dürfen Sie Sunlenca nicht erhalten; informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sunlenca anwenden

- **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie jemals an einer schweren Lebererkrankung gelitten haben, oder wenn Untersuchungen auf Leberprobleme hingewiesen haben.** Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit Sunlenca behandelt werden sollten.

### Während der Anwendung von Sunlenca

Sobald Sie mit der Anwendung von Sunlenca beginnen, achten Sie bitte auf folgende Anzeichen und Symptome:

- **Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.**

→ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

- **Reaktionen an der Stelle, an der Sunlenca injiziert wurde.**

→ An der Injektionsstelle kann eine Verhärtung oder ein Knoten auftreten. In manchen Fällen blieben solche Knoten länger als ein Jahr bestehen und in manchen Fällen bilden sie sich unter Umständen gar nicht zurück. Sollten diese Reaktionen zum Zeitpunkt der nächsten Injektion nicht abgeklungen sein, machen Sie Ihren Arzt darauf aufmerksam. Weitere Informationen, siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

### Regelmäßige Termine sind wichtig

Es ist wichtig, dass Sie die **geplanten Termine wahrnehmen**, um Ihre Sunlenca-Injektion zu erhalten, zur Kontrolle Ihrer HIV-Infektion und um eine Verschlimmerung Ihrer Erkrankung zu verhindern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie darüber nachdenken, die Behandlung abzubrechen. Wenn Sie Ihre Sunlenca-Injektion verspätet erhalten, oder wenn Sie die Anwendung von Sunlenca abbrechen, werden Sie andere Arzneimittel einnehmen müssen, um Ihre HIV-Infektion zu behandeln und um das Risiko für die Entwicklung einer Virusresistenz zu verringern.

### Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Die Anwendung von Sunlenca bei Patienten unter 18 Jahren wurde bisher nicht untersucht. Es ist daher nicht bekannt, wie sicher und wirksam das Arzneimittel in dieser Altersgruppe ist.

### Anwendung von Sunlenca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Bei Anwendung von Sunlenca mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Möglicherweise wirken Sunlenca oder die anderen Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es

kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

**Arzneimittel, die niemals zusammen mit Sunlenca eingenommen werden dürfen:**

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **lassen Sie die Sunlenca-Injektion nicht bei sich anwenden und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

**Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- Antibiotika, die folgenden Wirkstoff enthalten:
  - Rifabutin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Oxcarbazepin oder Phenobarbital
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Atazanavir/Cobicistat, Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Etravirin
- Arzneimittel zur Behandlung von Migränekopfschmerz, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck), die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Sildenafil oder Tadalafil
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, das den folgenden Wirkstoff enthält:
  - Vardenafil
- Kortikosteroide (auch als ‚Steroide‘ bekannt), die oral eingenommen oder als Injektion verabreicht werden, zur Behandlung von Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen und verschiedenen anderen entzündlichen Erkrankungen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Dexamethason oder Hydrocortison/Cortison
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Lovastatin oder Simvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, die den folgenden Wirkstoff enthalten:
  - Digoxin
- Schlafmittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Midazolam oder Triazolam
- Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen** oder wenn Sie während der Behandlung mit Sunlenca mit der Einnahme eines dieser Arzneimittel beginnen. Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Sunlenca ist ein lang wirkendes Arzneimittel.** Wenn Sie sich nach Rücksprache mit Ihrem Arzt dafür entscheiden, Ihre Behandlung abzubrechen oder auf eine andere Behandlung umzustellen, sollten Sie wissen, dass geringe Mengen Lenacapavir (der Wirkstoff in Sunlenca) über viele Monate nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper verbleiben können. Diese verbleibenden niedrigen Konzentrationen sollten andere antiretrovirale Arzneimittel, die Sie danach zur Behandlung Ihrer

HIV-Infektion einnehmen, nicht beeinflussen. Einige andere Arzneimittel können jedoch von den niedrigen Lenacapavir-Spiegeln in Ihrem Körper beeinflusst werden, wenn Sie diese innerhalb von 9 Monaten nach Ihrer letzten Sunlenca-Injektion einnehmen. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie diese Arzneimittel sicher einnehmen können, nachdem Sie die Behandlung mit Sunlenca abgebrochen haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Aus Vorsichtsgründen sollten Sie die Anwendung von Sunlenca während der Schwangerschaft vermeiden, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen anderes.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie **dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass Sunlenca einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Sunlenca enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Sunlenca anzuwenden?**

Sunlenca wird **in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln** zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet. Ihr Arzt wird Sie beraten, welche anderen Arzneimittel Sie zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion einnehmen müssen und wann Sie diese einnehmen müssen.

Ihre Behandlung mit Sunlenca beginnt mit der Einnahme von Tabletten, gefolgt von Injektionen, die Ihnen Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal, wie nachstehend beschrieben, verabreicht.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Tabletten einnehmen.** Sie werden darüber informiert, wann Sie mit der Einnahme der Tabletten beginnen sollen und wann Sie den Termin für Ihre ersten Injektionen haben.

#### **Behandlungstag 1:**

- Einnahme von zwei Tabletten. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Behandlungstag 2:**

- Einnahme von zwei Tabletten. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Behandlungstag 8:**

- Einnahme einer Tablette. Diese kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Behandlungstag 15:**

- Zwei Injektionen in Ihren Bauchbereich, die von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gleichzeitig verabreicht werden.

**Alle 6 Monate:**

- Zwei Injektionen in Ihren Bauchbereich, die von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gleichzeitig verabreicht werden.

**Wenn Sie mehr Sunlenca-Injektionen erhalten haben, als Sie sollten**

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Sie zu viel davon erhalten. Wenn Sie sich Sorgen machen, sprechen Sie bitte mit dem Arzt oder medizinischen Fachpersonal.

**Wenn Sie eine Sunlenca-Injektion versäumen**

- Es ist wichtig, dass Sie **Ihre geplanten Termine für die Injektionen von Sunlenca alle 6 Monate einhalten**. Dies wird dazu beitragen, Ihre HIV-Infektion zu kontrollieren und eine Verschlimmerung Ihrer Erkrankung zu verhindern.
- Wenn Sie glauben, dass Sie Ihren Termin für Ihre Injektionen nicht wahrnehmen können, setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen.

Wenn Sie die Einnahme der Tabletten vergessen oder erbrechen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage der Sunlenca-Tabletten.

**Wenn Sie die Anwendung von Sunlenca abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung von Sunlenca nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Setzen Sie die Anwendung der Sunlenca-Injektionen so lange fort, wie Ihr Arzt dies empfiehlt. Wenn Sie Sunlenca absetzen, kann dies die Wirkung zukünftiger HIV-Behandlungen erheblich beeinträchtigen.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Anwendung der Sunlenca-Injektionen beenden wollen.**

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie sofort einen Arzt**

- **Jegliche Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden opportunistischen Infektionen (Infektionen, die bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) können bald nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Entzündungssymptome früherer Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass solche Symptome auftreten, weil sich das Immunsystem Ihres Körpers verbessert und sich gegen Infektionen zur Wehr setzt, die möglicherweise bereits vorhanden waren, ohne Symptome zu verursachen.
- **Autoimmunerkrankungen**, bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können auch auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Achten Sie auf mögliche Symptome einer Infektion oder andere Symptome, wie:
  - Muskelschwäche
  - ein von den Händen und Füßen ausgehendes und sich im Ober- und Unterkörper ausbreitendes Schwächegefühl
  - Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität

→ Wenn Sie eines dieser Symptome oder Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen:**

*(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)*

- **Reaktionen an der Stelle, an der Sunlenca injiziert wurde.**  
Folgende Symptome können auftreten:
  - Schmerzen und Missbehagen
  - Verhärtung oder Knoten, der möglicherweise länger fortbesteht als andere Reaktionen an der Injektionsstelle oder sich gar nicht zurückbildet
  - Entzündungsreaktion wie z. B. Rötung, Juckreiz und Schwellung
  - offene Stelle auf der Haut

#### **Häufige Nebenwirkungen:**

*(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*

- **Übelkeit**

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Sunlenca aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verw. bis“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Sunlenca enthält**

Der Wirkstoff ist: Lenacapavir. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 463,5 mg Lenacapavir.

Die sonstigen Bestandteile sind

Macrogol (E1521), Wasser für Injektionszwecke.

#### **Wie Sunlenca aussieht und Inhalt der Packung**

Sunlenca-Injektionslösung (Injektion) ist eine klare, gelbe bis braune Lösung ohne sichtbare Partikel. Sunlenca ist in zwei Durchstechflaschen aus Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung erhältlich. Diese Durchstechflaschen befinden sich in einem Dosierkit, das auch 2 Durchstechflaschen-Verbindungsstücke (ein Adapter, mithilfe dessen Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal Sunlenca aus der Durchstechflasche entnehmen kann), 2 Einwegspritzen und 2 Injektionsnadeln enthält.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Anleitung zur Anwendung - Sunlenca 464 mg Injektionslösung

#### Ihre Packung enthält

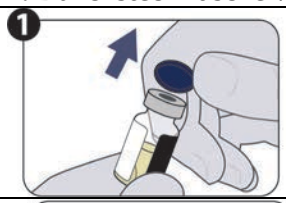
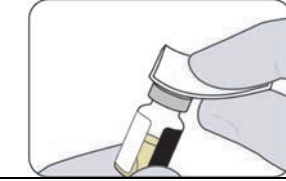
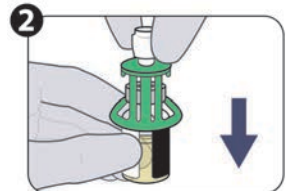
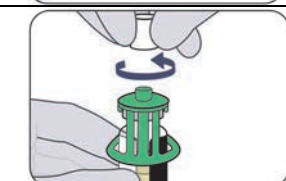
|                                          |                                                                                    |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 x Durchstechflaschen                   |   |
| 2 x Durchstechflaschen-Verbindungsstücke |   |
| 2 x Spritzen                             |  |
| 2 x 22G-Injektionsnadeln, 13 mm          |   |

Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

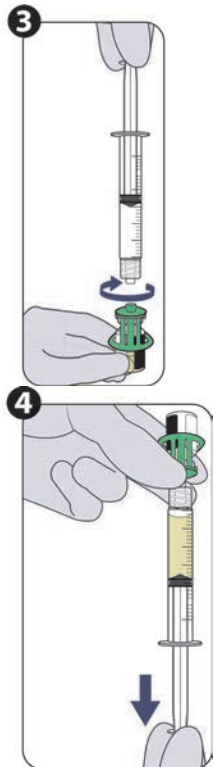
**Zwei 1,5 ml Injektionen** sind erforderlich, um die vollständige Dosis zu verabreichen. Die Verwendung des jeweiligen **Durchstechflaschen-Verbindungsstückes** ist erforderlich.

#### Stellen Sie sicher, dass:

- die Durchstechflasche und die vorbereitete Spritze eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthalten
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

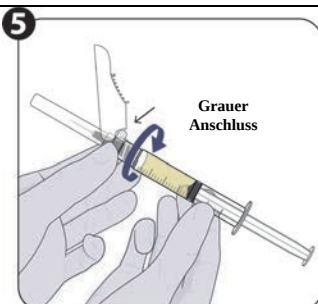
| 1. Durchstechflasche vorbereiten                                                    |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|  | Kappe entfernen.                                                |
|  | Stopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen. |
| 2. Durchstechflaschen-Verbindungsstück vorbereiten                                  |                                                                 |
|  | Herunterdrücken.                                                |
|  | Abdrehen.                                                       |

### 3., 4. Spritze aufsetzen und aufziehen

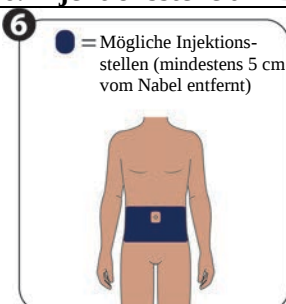


- Spritze aufsetzen und 1,5 ml Luft in die Durchstechflasche injizieren.
- Umdrehen und den gesamten Inhalt aufziehen.

### 5. 22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen

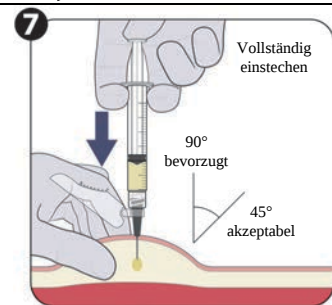


### 6. Injektionsstelle am Bauchbereich des Patienten reinigen

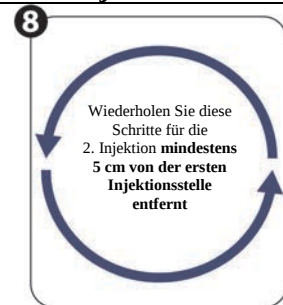


Optionen für die Injektionsstelle (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt)

## 7. 1,5 ml Sunlenca subkutan injizieren



## 8. 2. Injektion verabreichen



## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Sunlenca 300 mg Filmtabletten

Lenacapavir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sunlenca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sunlenca beachten?
3. Wie ist Sunlenca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sunlenca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Sunlenca und wofür wird es angewendet?

Sunlenca enthält den Wirkstoff Lenacapavir. Dies ist ein antiretrovirales Arzneimittel, das auch als Capsid-Inhibitor bezeichnet wird.

Sunlenca wird **in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln** zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) Typ 1 angewendet, das Virus, das das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) verursacht.

Es wird angewendet zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen (z. B. wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht ausreichend wirksam sind oder nicht geeignet sind).

Die Behandlung mit Sunlenca in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird die Funktion Ihres Immunsystems (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen, gesenkt.

Ihr Arzt wird Sie anweisen, Sunlenca-Tabletten einzunehmen, bevor Sie zum ersten Mal Sunlenca-Injektionen erhalten.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sunlenca beachten?

### Sunlenca darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lenacapavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
  - **Carbamazepin**, Phenytoin zur Vorbeugung von Krampfanfällen
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Sunlenca nicht ein und informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sunlenca einnehmen

- **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie jemals an einer schweren Lebererkrankung gelitten haben, oder wenn Untersuchungen auf Leberprobleme hingewiesen haben.** Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit Sunlenca behandelt werden sollten.

### Während der Einnahme von Sunlenca

Sobald Sie mit der Einnahme von Sunlenca beginnen, achten Sie bitte auf folgende Anzeichen und Symptome:

- **Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.**

→ Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

### Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Die Anwendung von Sunlenca bei Patienten unter 18 Jahren wurde bisher nicht untersucht. Es ist daher nicht bekannt, wie sicher und wirksam das Arzneimittel in dieser Altersgruppe ist.

### Anwendung von Sunlenca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Bei Einnahme von Sunlenca mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Möglicherweise wirken Sunlenca oder die anderen Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

### Arzneimittel, die niemals zusammen mit Sunlenca eingenommen werden dürfen:

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Carbamazepin**, **Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **nehmen Sie Sunlenca nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

**Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- Antibiotika, die folgenden Wirkstoff enthalten:
  - Rifabutin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Oxcarbazepin oder Phenobarbital
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Atazanavir/Cobicistat, Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Etravirin
- Arzneimittel zur Behandlung von Migränekopfschmerz, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck), die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Sildenafil oder Tadalafil
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, das den folgenden Wirkstoff enthält:
  - Vardenafil
- Kortikosteroide (auch als ‚Steroide‘ bekannt), die oral eingenommen oder als Injektion verabreicht werden, zur Behandlung von Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen und verschiedenen anderen entzündlichen Erkrankungen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Dexamethason oder Hydrocortison/Cortison
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Lovastatin oder Simvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, die den folgenden Wirkstoff enthalten:
  - Digoxin
- Schlafmittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Midazolam oder Triazolam
- Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
  - Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen** oder wenn Sie während der Behandlung mit Sunlenca mit der Einnahme eines dieser Arzneimittel beginnen. Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Aus Vorsichtsgründen sollten Sie die Anwendung von Sunlenca während der Schwangerschaft vermeiden, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen anderes.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie **dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass Sunlenca einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

## **Sunlenca enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Sunlenca einzunehmen?**

Sunlenca wird **in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln** zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet. Ihr Arzt wird Sie beraten, welche anderen Arzneimittel Sie zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion einnehmen müssen und wann Sie diese einnehmen müssen.

Ihre Behandlung mit Sunlenca beginnt mit der Einnahme von Tabletten, gefolgt von Injektionen, die Ihnen Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal, wie nachstehend beschrieben, verabreicht.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Tabletten einnehmen.** Sie werden darüber informiert, wann Sie mit der Einnahme der Tabletten beginnen sollen und wann Sie den Termin für Ihre ersten Injektionen haben.

### **Behandlungstag 1:**

- Einnahme von zwei Tabletten. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Behandlungstag 2:**

- Einnahme von zwei Tabletten. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Behandlungstag 8:**

- Einnahme einer Tablette. Diese kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Behandlungstag 15:**

- Zwei Injektionen in Ihren Bauchbereich, die von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gleichzeitig verabreicht werden.

### **Alle 6 Monate:**

- Zwei Injektionen in Ihren Bauchbereich, die von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gleichzeitig verabreicht werden.

## **Wenn Sie eine größere Menge von Sunlenca eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker zur Beratung. Wenn Sie eine höhere als die empfohlene Dosis von Sunlenca eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

**Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Sunlenca-Tabletten auslassen.**

**Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tabletten einzunehmen,** setzen Sie sich bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

**Wenn Sie sich innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme von Sunlenca-Tabletten übergeben haben,** setzen Sie sich bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung und nehmen Sie zwei weitere Tabletten ein. Wenn Sie sich mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Sunlenca übergeben haben,

brauchen Sie bis zur geplanten Einnahme der nächsten Tabletten bzw. bis zur nächsten Injektion keine weiteren Tabletten einnehmen.

#### **Wenn Sie eine Sunlenca-Injektion versäumen**

- Es ist wichtig, dass Sie **Ihre geplanten Termine für die Injektionen von Sunlenca alle 6 Monate einhalten**. Dies wird dazu beitragen, Ihre HIV-Infektion zu kontrollieren und eine Verschlimmerung Ihrer Erkrankung zu verhindern.
- Wenn Sie glauben, dass Sie Ihren Termin für Ihre Injektionen nicht wahrnehmen können, setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen.

#### **Brechen Sie die Einnahme von Sunlenca nicht ab**

Brechen Sie die Einnahme von Sunlenca-Tabletten nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme von Sunlenca absetzen, kann dies die Wirkung zukünftiger HIV-Behandlungen erheblich beeinträchtigen.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie sofort einen Arzt**

- **Jegliche Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden opportunistischen Infektionen (Infektionen, die nur bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) können bald nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Entzündungssymptome früherer Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass solche Symptome auftreten, weil sich das Immunsystem Ihres Körpers verbessert und sich gegen Infektionen zur Wehr setzt, die bereits vorhanden waren, ohne Symptome zu verursachen.
- **Autoimmunerkrankungen**, bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können auch auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Achten Sie auf mögliche Symptome einer Infektion oder andere Symptome, wie:
  - Muskelschwäche
  - ein von den Händen und Füßen ausgehendes und sich im Ober- und Unterkörper ausbreitendes Schwächegefühl
  - Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität

→ Wenn Sie eines dieser Symptome oder Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt**.

#### **Häufige Nebenwirkungen:**

*(können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- **Übelkeit**

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Sunlenca aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Sunlenca enthält**

Der Wirkstoff ist: Lenacapavir. Jede Tablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

Die sonstigen Bestandteile sind

#### *Tablettenkern*

Mannitol (Ph.Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Copovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572), Poloxamer (siehe Abschnitt 2, *Sunlenca enthält Natrium*).

#### *Filmüberzug*

Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

### **Wie Sunlenca aussieht und Inhalt der Packung**

Sunlenca-Filmtabletten sind beige, kapselförmige Filmtabletten; mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „62L“ auf der anderen Seite.

Sunlenca ist in Blisterpackungen mit 5 Tabletten in einer Blisterkarte erhältlich. Die Blisterpackung befindet sich in einem Folienbeutel. Der Folienbeutel enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und in dem Folienbeutel verbleiben muss. Das Silicagel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.