

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En endosinjektionsflaska på 1,5 ml innehåller lenakapavirnatium motsvarande 463,5 mg lenakapavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, gul till brun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sunlenca injektion är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av vuxna med multiresistent hiv-1-infektion, för vilka det inte går att sätta samman någon annan suppressiv antiviral regim (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Varje injektion ska administreras av sjukvårdspersonal.

Innan behandling med lenakapavir påbörjas ska hälso- och sjukvårdspersonal noga välja patienter som samtycker till det injektionsschema som krävs och informera patienterna om vikten av att komma till planerade doseringsbesök för att bibehålla viral suppression och minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell utveckling av resistens förknippad med missade doser. Hälso- och sjukvårdspersonal ska dessutom informera patienterna om vikten av att följa en optimerad bakgrundsbehandling (OBB) för att ytterligare minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell resistensutveckling.

Om Sunlenca sätts ut är det viktigt att övergå till en alternativ, helt suppresserande, antiretroviral behandlingsregim, om möjligt, högst 28 veckor efter den sista injektionen av Sunlenca (se avsnitt 4.4).

Dosering

Inledande behandling

På behandlingsdag 1 och 2 är rekommenderad dos av Sunlenca 600 mg per dag som tas oralt. På behandlingsdag 8 är den rekommenderade dosen 300 mg som tas oralt. Därefter, på behandlingsdag 15, är den rekommenderade dosen 927 mg som administreras via subkutan injektion.

Orala tabletter kan tas med eller utan mat (se produktresumén för Sunlenca tablett).

Underhållsbehandling

Rekommenderad dos är 927 mg Sunlenca administrerat som subkutan injektion en gång var sjätte månad (var 26:e vecka) från dagen då den senaste injektionen gavs (+/- 2 veckor).

Tabell 1: Rekommenderad behandlingsregim för Sunlenca: initial dosering och underhållsdosering

Behandlingstid	
Sunlenca-dos: Inledande behandling	
Dag 1	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 8	300 mg oralt (1 x 300 mg tablett)
Dag 15	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml för injektioner ^a)
Sunlenca-dos: Underhållsbehandling	
Var sjätte månad (26:e vecka) ^b +/- 2 veckor	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^a)

a Två injektioner, på olika ställen i buken.

b Från dagen för den senaste injektionen.

Missad dos

Om det under underhållsperioden har gått mer än 28 veckor sedan den senaste injektionen och om det är kliniskt lämpligt att fortsätta behandlingen med Sunlenca, ska regimen startas om från dag 1 (se tabell 1).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Sunlenca krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Sunlenca krävs för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) \geq 15 ml/min). Sunlenca har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (CrCl < 15 ml/min eller som står på njurersättningsterapi) (se avsnitt 5.2), därför ska Sunlenca användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Sunlenca krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Sunlenca har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2). Sunlenca ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sunlenca för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För subkutan användning.

Sunlenca-injektionerna ska administreras i buken (två injektioner, på två olika ställen) av sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6). För anvisningar gällande beredning och administrering, se "Bruksanvisning" i bipacksedeln. "Bruksanvisning" återfinns också som ett medföljande kort i injektionssetet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A, P-gp, och UGT1A1, såsom:

- antimykobakteriella medel: rifampicin
 - antiepileptika: karbamazepin, fenytoin
 - växtbaserade läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för resistens efter utsättning av behandling

Om Sunlenca sätts ut är det viktigt att inleda en alternativ, helt suppresserande antiretroviral behandlingsregim högst 28 veckor efter den sista injektionen av Sunlenca, om möjligt, för att minimera risken för att utveckla virusresistens.

Om virologisk svikt misstänks ska en alternativ behandling inledas, om möjligt.

Användning av andra läkemedel efter utsättning av lenakapavir

Om Sunlenca sätts ut kan det kvarstå restkoncentrationer av lenakapavir i den systemiska cirkulationen hos patienterna under lång tid. Dessa koncentrationer kan påverka exponeringen av andra läkemedel (d.v.s. känsliga CYP3A-substrat) som sätts in inom 9 månader efter den sista subkutana dosen av Sunlenca (se avsnitt 4.5). Dessa koncentrationer förväntas inte påverka exponeringen av andra antiretrovirala substanser som sätts in efter utsättningen av Sunlenca.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling har satts in.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att Sunlenca eller någon annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektionen. Patienterna ska därför kvarstå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av att behandla av patienter med hiv-associerade sjukdomar.

Samtidigt administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av läkemedel som är måttliga inducerare av CYP3A och P-gp (t.ex. efavirenz) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar), t.ex. atazanavir/kobicistat, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på lenakapavirs farmakokinetik

Lenakapavir är ett substrat för CYP3A, P-gp och UGT1A1. Starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1, t.ex. rifampicin, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir och leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens; samtidig administrering är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Måttliga inducerare av CYP3A och P-gp, t.ex. efavirenz, kan också signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir; samtidig administrering rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar), t.ex. atazanavir/kobicistat, kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir signifikant och därför rekommenderas inte samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A4 ensamma (t.ex. vorikonazol) eller starka hämmare av CYP3A4 och P-gp tillsammans (t.ex. kobicistat) resulterar inte i kliniskt betydelsefull ökad exponeringen av lenakapavir.

Lenakapavirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Lenakapavir är en måttlig hämmare av CYP3A. Försiktighet bör vidtas om Sunlenca administreras samtidigt med ett känsligt CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Lenakapavir är inte en kliniskt betydelsefull hämmare av P-gp och BCRP och hämmar inte OATP.

Tabell 2: Interaktioner mellan Sunlenca och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av rifabutin kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaktion har inte studerats.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Alternativa antiepileptika ska övervägas.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av johannesört kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIRETROVIRALA SUBSTANSER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	
Tenofoviralfenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Ingen dosjustering av tenofoviralfenamid krävs.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Försiktighet krävs när dihydroergotamin eller ergotamin administreras samtidigt med Sunlenca.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
FOSFODIESTERAS-5 (PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av PDE-5-hämmare kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Användning av PDE-5-hämmare för pulmonell arteriell hypertension: Samtidig administrering med tadalafil rekommenderas inte. Användning av PDE-5-hämmare för erektil dysfunktion: Sildenafil: Startdos på 25 mg rekommenderas. Vardenafil: Inte mer än 5 mg under en 24 timmars period. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> För användning enligt behov: inte mer än 10 mg per 72 timmar För daglig användning: dosen ska inte överstiga 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDER (systemiska)		
Dexametason Hydrokortison/kortison	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationer av kortikosteroider kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Samtidig administrering av Sunlenca med kortikosteroider vars exponering ökar signifikant av CYP3A-hämmare kan öka risken för Cushings syndrom och binjuresuppression. Inled med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning.
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Inled lovastatin och simvastatin med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
Atorvastatin		Ingen dosjustering av atorvastatin krävs.
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg enkeldos; simultant eller 3 dagar efter lenakapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ C _{max} :↔	Ingen dosjustering av pitavastatin och rosuvastatin krävs.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeldos)	Rosuvastatin: AUC:↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeldos; oralt; simultan administrering)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroximidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Försiktighet krävs när midazolam eller triazolam administreras samtidigt med Sunlenca.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeldos; oralt: 1 dag efter lenakapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroximidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av triazolam kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direktverkande orala antikoagulantia Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av direktverkande orala antikoagulantia kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	På grund av potentiell blödningsrisk kan dosjustering av direktverkande orala antikoagulantia krävas. Se produktresumén för det aktuella direktverkande orala antikoagulantium för närmare information om användning i kombination med kombinerade måttliga hämmare av CYP3A och P-pg.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (400 mg två gånger dagligen/200 mg två gånger dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av lenakapavir kan öka vid samtidig administrering med itraconazol eller ketokonazol.	
H2-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gång dagligen, 2 timmar före lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av famotidin krävs.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol Progestiner	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av etinylestradiol och progestiner kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Ingen dosjustering av etinylestradiol och progestiner krävs.
KÖNSHORMONER		
17β-estradiol Antiandrogener Progestogen Testosteron	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Ingen dosjustering av dessa könshormoner krävs.

a På fastande mage.

b Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 300 mg enkeldos administrerat oralt.

c Utvärderat som en stark inducerare av CYP3A och en inducerare av P-pg och UGT.

d Postprandiellt.

e Utvärderat som en starkt CYP3A-hämmare och en hämmare av UGT1A1 och P-pg.

f Utvärderat som en måttlig inducerare av CYP3A och en inducerare av P-pg.

g Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare och en hämmare av P-pg.

h Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare och en hämmare och inducerare av P-pg.

- i Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 600 mg enkeldos efter en laddningsdos och regim på 600 mg två gånger dagligen under 2 dagar, enkeldoser på 600 mg lenakapavir administrerades samtidigt med varje administrerat läkemedel.
- j Utvärderat som ett P-gp-substrat.
- k Tenofoviralfenamid omvandlas till tenofovir *in vivo*.
- l Utvärderat som ett OATP-substrat.
- m Utvärderat som ett BCRP-substrat.
- n Utvärderat som ett CYP3A-substrat.
- o Midazolams huvudsakliga aktiva metabolit.
- p Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare.
- q Denna studie genomfördes med användning av vorikonazol 400 mg laddningsdos två gånger dagligen under en dag, följt av en 200 mg underhållsdos två gånger dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av lenakapavir i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Sunlenca under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med Sunlenca.

Amning

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte ammar sina spädbarn.

Det är okänt om lenakapavir utsöndras i bröstmjölk. Efter administrering till råttor under dräktighet och digivning upptäcktes lenakapavir i små mängder i plasma hos diande rättungar utan effekt på de diande ungarna.

Fertilitet

Inga humandata om lenakapavirs effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att lenakapavir har några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sunlenca förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos uttalat behandlingserfarna vuxna hiv-patienter var reaktioner vid injektionsstället (63 %) och illamående (4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade i tabell 3. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Lista över biverkningar i tabellform

Frekvens ^a	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Immunreaktiveringssyndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	illamående
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga	reaktioner vid injektionsstället ^b

a Frekvens baserad på alla patienter (kohort 1 och 2) i CAPELLA (se avsnitt 5.1).

b Inkluderar svullnad vid injektionsstället, smärta, knöl(ar), erytem, förhårdnad(er), klåda, extravasation, obehag, massa, hematom, ödem och sår.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling har satts in (se avsnitt 4.4).

Lokala reaktioner vid injektionsstället

De flesta patienterna fick reaktioner vid injektionsstället som var milda (grad 1, 42 %) eller måttliga (grad 2, 18 %). Tre procent av patienterna fick en svår (grad 3) reaktion vid injektionsstället som försvann inom 1–8 dagar. Inga patienter fick en grad-4-reaktion vid injektionsstället.

Mediandurationen av alla reaktioner vid injektionsstället var, med undantag av knölar och förhårdnader, 6 dagar. Mediandurationen av knölar och förhårdnader var 180 respektive 118 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Sunlenca består av allmänna understödjande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Eftersom lenakapavir är starkt bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det avlägsnas märkbart genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AX31

Verkningsmekanism

Lenakapavir är en flerstegs-, selektiv hämmare av hiv-1-kapsidfunktionen, som direkt binder till gränssnittet mellan kapsidproteinets (CA) subenheter. Lenakapavir hämmar hiv-1-replikering genom att interferera med flera, grundläggande steg i virusets livscykel, inklusive kapsidmedierat nukleärt upptag av proviralt hiv-1-DNA (genom att blockera bindning av nukleära importproteiner till kapsiden), sammansättning och frisättning av viruset (genom störning av Gag/Gag-Pol-funktionen,

minskning av produktionen av CA-subenheter), och bildning av kapsidkärna (genom störning av graden av kapsidsubenhetsassociering, som resulterar i missbildade kapsider).

Antiviral aktivitet och selektivitet *in vitro*

Lenakapavirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1, undersöktes i lymfoblastoida cellinjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC), primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för EC₅₀ och selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierade mellan 30 och 190 pM respektive 140 000 och > 1 670 000 för vildtyps hiv-1-virus. Det proteinjusterade EC₉₅ för lenakapavir var 4 nM (3,87 ng/ml) i MT-4 T-cellinjen för vildtyps hiv-1-virus.

I en studie med lenakapavir i en kombination med representanter från huvudklasserna av antiretrovirala substanser (nukleosida omvända transkriptashämmare [NRTI], icke-nukleosida omvända transkriptashämmare [NNRTI], intergrassträngöverföringshämmare [INSTI] och proteashämmare [PI]) observerades synergistiska antivirala effekter. Ingen antagonism observerades för dessa kombinationer.

Lenakapavir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N, O), inklusive subtyperna A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 till 25 gånger mindre aktivt mot hiv-2-isolat i förhållande till hiv-1.

Resistens

I cellodling

Hiv-1-varianter med minskad känslighet för lenakapavir selekterades i cellodling. I resistensselektion med lenakapavir *in vitro* identifierades 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S och T107N ensamma eller i kombination av två. Fenotypisk känslighet för lenakapavir minskade 4 till > 3226-faldigt i förhållande till vildtypsvirus. Hiv-1-varianter med > 10-faldig minskning av känslighet för lenakapavir jämfört med vildtypsvirus uppvisade minskad replikeringskapacitet i primära humana CD4+ T-lymfocyter och makrofager (0,03 – 28 % respektive 1,9 – 72 % av vildtypsvirus).

I GS-US-200-4625 ("CAPELLA") uppfyllde 29 % (21/72) av uttalat behandlingserfarna patienter kriterierna för resistensanalyser till och med vecka 52 (hiv-1-RNA \geq 50 kopior/ml vid bekräftad virologisk svikt [suboptimalt virologiskt svar vecka 4, virologisk rebound eller viremi vid sista besöket]) och analyserades för lenakapavir-associerad uppkomst av mutation. Lenakapavir-associerade kapsidmutationer påträffades hos 11,1 % (n = 8) av dessa patienter. CA-mutationen M66I observerades hos 8,3 % (n = 6) av patienterna, ensam eller i kombination med andra Sunlenca-associerade kapsidmutationer, inklusive N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C och T107A. Hos en patient uppstod en K70H CA-mutation tillsammans med T107T/N och hos en patient uppstod både Q67H och K70R i CA.

Fenotypanalyser visade att M66I- och K70H-mutationerna var associerade med en genomsnittlig 234-faldig respektive 265-faldig minskning av känsligheten för lenakapavir vid jämförelse med vildtyp. Q67H + K70R CA-resistensmönstret var associerat med en 15-faldig minskning av känsligheten för lenakapavir.

Korsresistens

Lenakapavirs antivirala aktivitet *in vitro* bestämdes mot ett brett spektrum av lägesspecifika hiv-1-mutanter och hiv-1-isolat från patienter med resistens mot de 4 huvudklasserna av antiretrovirala substanser (NRTI, NNRTI, INSTI och PI; n = 58), samt mot virus resistent för mognadshämmare (n = 24) och mot virus resistent för inträdeshämmare (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok och enfuvirtid, n = 42). Dessa data tydde på att lenakapavir förblev helt aktivt mot alla testade varianter och visade därmed en icke-överlappande resistensprofil. Dessutom påverkades inte lenakapavirs antivirala aktivitet i patientisolat av närvaron av naturligt förekommande Gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundlig QT/QTc-studie med paralleldesign hade lenakapavir ingen kliniskt relevant effekt på QTcF-intervallet. Vid supratherapeutisk exponering av lenakapavir (9-faldigt högre än den terapeutiska exponeringen av Sunlenca) var den förväntade genomsnittliga (övre 90 % konfidensintervall) ökningen i QTcF-intervallet 2,6 (4,8) msec och det fanns inget samband ($p = 0,36$) mellan observerade plasmakoncentrationer av lenakapavir och förändringar i QTcF.

Kliniska data

Sunlencas effekt och säkerhet hos hiv-1-infekterade, uttalat behandlingserfarna patienter med resistens mot flera läkemedel baseras på 52 veckors data från en delvis randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie, GS-US-200-4625 ("CAPELLA").

CAPELLA genomfördes på 72 uttalat behandlingserfarna patienter med multiklassresistent hiv-1. Patienterna var tvungna att ha en virusmängd på ≥ 400 kopior/ml, dokumenterad resistens mot minst två antiretrovirala läkemedel från var och en av minst 3 av de 4 klasserna antiretrovirala läkemedel (NRTI, NNRTI, PI and INSTI) och inte mer än 2 helt aktiva antiretrovirala läkemedel från de 4 klasserna antiretrovirala läkemedel som kvarstod vid baslinjen på grund av resistens, intolerans, tillgång till läkemedel, kontraindikation eller andra säkerhetsproblem.

Studien bestod av två kohorter. Patienterna inkluderades i den randomiserade kohorten (kohort 1, $n = 36$) om de hade en minskning med $< 0,5 \log_{10}$ av hiv-1-RNA jämfört med screeningbesöket. Patienterna inkluderades i den icke-randomiserade kohorten (kohort 2, $n = 36$) om de hade en minskning med $\geq 0,5 \log_{10}$ av hiv-1-RNA jämfört med screeningbesöket eller efter att den planerade storleken för kohort 1 hade uppnåtts. Patienterna gavs 600 mg, 600 mg och 300 mg lenakapavir peroralt dag 1, 2 respektive 8, följt av 927 mg subkutant dag 15 och 927 mg subkutant var sjätte månad därefter (se avsnitt 5.2).

Under 14-dagarsperioden med funktionell monoterapi randomiserades patienterna i kohort 1 blindat i förhållandet 2:1 till att få antingen lenakapavir eller placebo medan de fortsatte med sin sviktande behandlingsregim. Efter perioden med funktionell monoterapi fortsatte patienterna som hade fått Sunlenca med Sunlenca tillsammans med optimal bakgrundsbehandling (OBB). Patienterna som hade fått placebo under denna period inledde behandling med Sunlenca tillsammans med OBB.

Majoriteten av patienterna i kohort 1 var män (72 %), vita (46 %) eller svarta (46 %) och mellan 24 och 71 år (medelvärde [SD]: 52 [11,2] år). Vid baslinjen, median virusmängd och antal CD4+-celler var $4,5 \log_{10}$ kopior/ml (intervall 2,33 till 5,40) respektive 127 celler/mm³ (intervall 6 till 827). Majoriteten (53 %) av patienterna hade inga helt aktiva substanser i sin initiala sviktande regim.

Patienterna i kohort 2 inledde med Sunlenca och en OBB dag 1.

Majoriteten av patienterna i kohort 2 var män (78 %), vita (36 %), svarta (31 %) eller asiater (33 %), och mellan 23 och 78 år (medelvärde [SD]: 48 [13,7] år). Vid baslinjen, median virusmängd och antal CD4+-celler var $4,5 \log_{10}$ kopior/ml (intervall 1,28 till 5,70) respektive 195 celler/mm³ (intervall 3 till 1 296). I kohort 2 hade 31 % av patienterna inga helt aktiva substanser, 42 % hade 1 fullt aktiv substans och 28 % hade 2 eller fler helt aktiva substanser inom sin initiala, sviktande regim.

Det primära effektmåttet var andelen patienter i kohort 1 som vid slutet av perioden med funktionell monoterapi uppnådde en minskning med $\geq 0,5 \log_{10}$ kopior/ml i hiv-1-RNA från baslinjen. Resultaten av analysen av det primära effektmåttet visade att Sunlenca var överlägset placebo, såsom visas i tabell 4.

Tabell 4: Andelen patienter som uppnådde en $\geq 0,5$ log₁₀-minskning i virusmängd (kohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andelen patienter som uppnådde en minskning av virusmängden med $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Behandlingsskillnad (95 % KI), p-värde	70,8 % (34,9 % till 90,0 %), p < 0,0001	

Resultaten vid vecka 26 och 52 redovisas i tabell 5 och tabell 6.

Tabell 5: Virologiska resultat (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och < 200 kopior/ml) vecka 26^a och 52^b med Sunlenca plus OBB i CAPELLA-prövningen (kohort 1)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	81 %	83 %
Hiv-1-RNA < 200 kopior/ml	89 %	86 %
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c	19 %	14 %
Hiv-1-RNA ≥ 200 kopior/ml^c	11 %	11 %
Inga virologiska data i vecka 26- eller vecka 52-fönstren	0	3 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller död ^d	0	0
Utsättande av studieläkemedel på grund av andra orsaker ^e och senaste tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml eller < 200 kopior/ml	0	3 %
Data saknas under tidsperioden på studieläkemedel	0	0

a Vecka 26-fönstret var mellan dag 184 och 232 (inräknad).

b Vecka 52-fönstret var mellan dag 324 och 414 (inräknad).

c Inkluderar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml respektive ≥ 200 kopior/ml under vecka 26- eller 52-fönstret, patienter som avbröt tidigt på grund av utebliven eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra orsaker än biverkning, död eller utebliven eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrytandet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml respektive ≥ 200 kopior/ml.

d Inkluderar patienter som avbröt på grund av biverkningar eller död vid någon tidpunkt från dag 1 till och med tidsfönstret om detta resulterade i "Inga virologiska data" på behandling under det specificerade fönstret.

e Inkluderar patienter som avbröt av andra orsaker än biverkningar, död, utebliven eller förlorad effekt, t.ex. återkallade samtycket, utebliven uppföljning osv.

Tabell 6: Virologiska resultat (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) avseende kovariater vid baslinjen vecka 26^a och 52^b med Sunlenca plus OBB i CAPELLA-prövningen (kohort 1)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Virusmängd i plasma vid baslinjen (kopior/ml)		
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
INSTI-resistensprofil vid baslinjen		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Utan INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antal helt aktiva ARV-substanser i OBB		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Användning av dolutegravir (DTG) och/eller darunavir (DRV) i OBB		
Med DTG och DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG, utan DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Utan DTG, med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Utan DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviral, DRV = darunavir, DTG = dolutegravir, INSTI = integrassträngöverföringshämmare, OBB = optimerad bakgrundsbehandling

a Vecka 26-fönstret var mellan dag 184 och 232 (inräknad).

b Vecka 52-fönstret var mellan dag 324 och 414 (inräknad).

I kohort 1 var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antalet CD4+-celler 81 celler/mm³ (intervall: -101 till 522) och 83 celler/mm³ (intervall: -194 till 467) vecka 26 och 52.

I kohort 2 uppnådde 81 % (29/36) av patienterna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antal CD4+-celler var 98 celler/mm³ (intervall: -103 till 459) vecka 26.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sunlenca för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lenakapavirexponeringen (AUC_{tau} , C_{max} och C_{trough}) var 29 %–84 % högre hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion jämfört med försökspersoner utan hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Absorption

Subkutan administrering

Lenakapavir absorberas fullständigt efter subkutan administrering. På grund av långsam frisättning från stället för subkutan administrering är absorptionsprofilen för subkutan administrerat lenakapavir komplex, med maximala plasmakoncentrationer 84 dagar efter det att dosen har givits.

Peroral administrering

Lenakapavir absorberas efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer cirka 4 timmar efter administrering av Sunlenca. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering av lenakapavir är låg (cirka 6–10 %). Lenakapavir är ett substrat för P-gp.

Lenakapavirs AUC , C_{max} och T_{max} var jämförbara efter administrering av en fettfattig måltid (~400 kcal, 25 % fett) eller en fettrik måltid (~1 000 kcal, 50 % fett) jämfört med fasta. Oralt lenakapavir kan administreras med eller utan mat.

Farmakokinetiska parametrar

Simulerade lenakapavirexponeringar vid steady state efter rekommenderad doseringsregim hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Lenakapavirs farmakokinetiska parametrar efter oral och subkutan administrering

Parameter Genomsnitt (%CV) ^a	Dag 1 och 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 till dag 15	Dag 15 till slutet av månad 6	Steady state
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)

Parameter Genomsnitt (%CV) ^a	Dag 1 och 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 till dag 15	Dag 15 till slutet av månad 6	Steady state
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Variationskoefficient, s.c. = subkutant

a Simulerade exponeringar med hjälp av farmakokinetisk analys.

Distribution

Distributionsvolymen för lenakapavir vid steady state var 976 liter hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Lenakapavir binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8 % baserat på *in vivo*-data).

Metabolism

Efter en enstaka intravenös dos av radiomärkt lenakapavir till friska försökspersoner återfanns 76 % av den totala radioaktiviteten i feces och < 1 % i urin. Oförändrat lenakapavir var den dominerande substansen i plasma (69 %) och feces (33 %). Metabolism spelade en mindre roll för elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir metaboliserades via oxidering, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyt, glukuronidering, hexoskonjugation, pentoskonjugation och glutathionkonjugation, primärt via CYP3A4 och UGT1A1. Ingen enskild cirkulerande metabolit stod för > 10 % av den läkemedelsrelaterade exponeringen i plasma.

Eliminering

Medianhalveringstiden efter oral och subkutan administrering varierade mellan 10 och 12 dagar respektive 8 och 12 veckor. Lenakapavirclearance var 3,62 l/h hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter oral administrering är icke-linjär och mindre än dosproportionell över dosintervallet 50–1 800 mg.

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter subkutan injektion (309 mg/ml) är dosproportionell över dosintervallet 309–927 mg.

Andra särskilda populationer

Ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av data från prövningar på vuxna, inklusive ett begränsat antal äldre patienter (n = 5, ≥ 65–78 år) visar inte några kliniskt relevanta skillnader i exponeringen av lenakapavir på grund av ålder, kön, etnicitet eller vikt.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild fas 1-prövning på försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Den genomsnittliga exponeringen av lenakapavir (total och obunden) var 1,47–2,84-faldigt och 2,61–5,03-faldigt högre för AUC_{inf} respektive C_{max} hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Denna ökning anses emellertid inte vara kliniskt relevant baserat på svaret på exponering för lenakapavir. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild studie på försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/minut). Exponeringen av lenakapavir ökade (84 % och 162 % för AUC_{inf} respektive C_{max}) hos försökspersoner

med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Ökningen ansågs emellertid inte vara kliniskt relevant. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom, inklusive dialyspatienter (se avsnitt 4.2). Då lenakapavir är till cirka 99,8 % proteinbundet förväntas inte dialys ändra exponeringarna av lenakapavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Lenakapavir var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier.

Lenakapavir var inte karcinogent i en 6 månaders rasH2 transgen musstudie vid doser upp till 300 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka, vilket resulterade i exponeringar som var cirka 60 gånger exponeringen hos människor vid den rekommenderade humandosen. En 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor pågår.

I avkommor från rått- och kaninhonor, som behandlats med lenakapavir under dräktigheten, fanns inga toxikologiskt signifikanta effekter på utvecklingseffektmått.

Han- och honfertiliteten hos råttor påverkades inte vid lenakapavirexponeringar som var upp till 8 gånger så höga som exponeringen hos människor vid rekommenderad humandos (RHD). Den embryofetala utvecklingen hos råttor och kaniner påverkades inte vid exponeringar som var upp till 21 respektive 172 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD. Den pre- och postnatala utvecklingen hos råttor påverkades inte vid exponeringar som var upp till 7 gånger så höga som exponeringen hos människor vid RHD.

Överföring av lenakapavir från modern till nyfödda råttor observerades i en prenatal och postnatal utvecklingsstudie men det är okänt om upptaget skedde via placenta eller mjölk. Därför är lenakapavirs potential att passera över i placentan eller utsöndras i mjölk i människor inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol (E1521)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Ur mikrobiologisk synvinkel ska injektionerna ges omedelbart när lösningen har dragits upp i sprutorna. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 4 timmar vid 25 °C utanför förpackningen.

Om lösningen inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiderna och förvaringsförhållandena.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sunlenca injektion tillhandahålls i en kombinationsförpackning som innehåller:

- 2 injektionsflaskor (1,5 ml) av klart glas med injektionsvätska, lösning. Injektionsflaskorna är förseglade med en förslutning av elastomerbutylgummi och en aluminiumförsegling med snäpplock.
- 2 adaptrar för injektionsflaska, 2 engångssprutor och 2 säkerhetskanyler för subkutan injektion (22 gauge, 12,7 mm).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd aseptisk teknik. Inspektera visuellt lösningen i injektionsflaskorna för partiklar och missfärgning före administrering. Sunlenca injektion är en gul till brun lösning. Använd inte Sunlenca injektion om lösningen är missfärgad eller om den innehåller partiklar. Efter att lösningen sugits upp ur injektionsflaskorna ska de subkutana injektionerna administreras så snart som möjligt. Injektionssetet komponenter är endast för engångsbruk. Adapter för injektionsflaska måste användas. Två 1,5 ml injektioner krävs för en fullständig dos.

Fullständiga anvisningar om användning och hantering av Sunlenca injektion finns i bipacksedeln (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1671/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 augusti 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunlenca 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller lenakapavirnatrium motsvarande 300 mg lenakapavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Beige, kapselformade, filmdragerade tabletter, storlek 10 mm x 21 mm, märkta med "GSI" på tablettens ena sida och med "62L" på tablettens andra sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sunlenca är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av vuxna med multiresistent hiv-1-infektion för vilka det inte går att sätta samman någon annan suppressiv antiviral regim. Sunlenca tabletter tas som oral initialdos före administrering av injektion med långtidsverkande lenakapavir (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Innan behandling med lenakapavir påbörjas ska sjukvårdspersonalen noga välja patienter som samtycker till det injektionsschema som krävs och informera patienterna om vikten av att komma till planerade doseringsbesök för att bibehålla viral suppression och minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell utveckling av resistens förknippad med missade doser. Sjukvårdspersonalen ska dessutom informera patienterna om vikten av att följa en optimerad bakgrundsbehandling (OBB) för att ytterligare minska risken för förnyad virusreplikation (viral rebound-effekt) och potentiell resistensutveckling.

Dosering

Inledande behandling med lenakapavir kräver att Sunlenca filmdragerade tabletter tas som en oral initialdos före administrering av Sunlenca injektion.

Inledande behandling

På behandlingsdag 1 och 2 är rekommenderad dos av Sunlenca 600 mg per dag som sväljes. På behandlingsdag 8 är den rekommenderade dosen 300 mg som sväljes. Därefter, på behandlingsdag 15, är den rekommenderade dosen 927 mg administrerat som subkutan injektion.

Tabell 1: Rekommenderad behandlingsregim för Sunlenca: initial dosering

Behandlingstid	Sunlenca-dos: Inledande behandling
Dag 1	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 8	300 mg oralt (1 x 300 mg tablett)
Dag 15	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml för injektioner ^a)

a Två injektioner, på olika ställen i buken.

Missad dos

Om den perorala dosen dag 2 (600 mg) missas med:

- mindre än 6 dagar, ska patienten ta 600 mg så snart som möjligt och 300 mg senast dag 8.
- 6 dagar eller mer, ska patienten ta dosen på 600 mg så snart som möjligt, och 300 mg dag 15.

Om den perorala dosen dag 8 (300 mg) missas med:

- mindre än 6 dagar, ska patienten ta 300 mg så snart som möjligt.
- 6 dagar eller mer, ska patienten ta 300 mg dag 15.

Oavsett när den perorala dosen dag 2 eller 8 har tagits, ska den subkutana injektionen administreras dag 15, så som beskrivet i tabell 1.

Om patienten kräks inom 3 timmar efter att ha tagit en oral dos Sunlenca ska en andra oral dos tas. Om patienten kräks mer än 3 timmar efter att ha tagit en oral dos Sunlenca behöver han/hon inte ta ytterligare en dos Sunlenca och dosregimen ska fortsätta enligt schemat.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Sunlenca krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Sunlenca krävs för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) \geq 15 ml/min). Sunlenca har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (CrCl < 15 ml/min eller som står på njurersättningsterapi) (se avsnitt 5.2). Därför ska Sunlenca användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av Sunlenca-dosen krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Sunlenca har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2). Sunlenca ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sunlenca för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Sunlenca-tabletterna ska sväljas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas, krossas eller delas eftersom effekterna av absorption av lenakapavir inte har studerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A, P-gp, och UGT1A1, såsom:

- antimykobakteriella medel: rifampicin
- antiepileptika: karbamazepin, fenytoin
- växtbaserade läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)

(se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sätts in vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling har satts in.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att Sunlenca eller någon annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektionen. Patienterna ska därför kvarstå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med hiv-associerade sjukdomar.

Samtidigt administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av läkemedel som är måttliga inducerare av CYP3A och P-gp (t.ex. efavirenz) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar), t.ex. atazanavir/kobicistat, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på lenakapavirs farmakokinetik

Lenakapavir är ett substrat för CYP3A, P-gp och UGT1A1. Starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1, t.ex. rifampicin, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir och leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens; samtidig administrering är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Måttliga inducerare av CYP3A och P-gp, t.ex. efavirenz, kan också signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir; samtidig administrering rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar), t.ex. atazanavir/kobicistat, kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir signifikant och därför rekommenderas inte samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A4 ensamma (t.ex. vorikonazol) eller starka hämmare av CYP3A4 och P-gp tillsammans (t.ex. kobicostat) resulterar inte i kliniskt betydelsefull ökad exponeringen av lenakapavir.

Lenakapavirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Lenakapavir är en måttlig hämmare av CYP3A. Försiktighet bör vidtas om Sunlenca administreras samtidigt med ett känsligt CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Lenakapavir är inte en kliniskt betydelsefull hämmare av P-gp och BCRP och hämmar inte OATP.

Tabell 2: Interaktioner mellan Sunlenca och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av rifabutin kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaktion har inte studerats.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Alternativa antiepileptika ska övervägas.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av johannesört kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
ANTIRETROVIRALA SUBSTANSER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av etravirin, nevirapin eller tipranavir/ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg en gång dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	
Tenofoviralfenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Ingen dosjustering av tenofoviralfenamid krävs.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Försiktighet krävs när dihydroergotamin eller ergotamin administreras samtidigt med Sunlenca.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
FOSFODIESTERAS-5 (PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av PDE-5-hämmare kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Användning av PDE-5-hämmare för pulmonell arteriell hypertension: Samtidig administrering med tadalafil rekommenderas inte. Användning av PDE-5-hämmare för erektil dysfunktion: Sildenafil: Startdos på 25 mg rekommenderas. Vardenafil: Inte mer än 5 mg under en 24 timmars period. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> För användning enligt behov: inte mer än 10 mg per 72 timmar För daglig användning: dosen ska inte överstiga 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDER (systemiska)		
Dexametason Hydrokortison/kortison	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationer av kortikosteroider kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Samtidig administrering av Sunlenca med kortikosteroider vars exponering ökar signifikant av CYP3A-hämmare kan öka risken för Cushings syndrom och binjuresuppression. Inled med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning.
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Inled lovastatin och simvastatin med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
Atorvastatin		Ingen dosjustering av atorvastatin krävs.
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg enkeldos; simultant eller 3 dagar efter lenakapavir)	Pitavastatin: AUC:↔ C _{max} :↔	Ingen dosjustering av pitavastatin och rosuvastatin krävs.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg enkeldos)	Rosuvastatin: AUC:↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeldos; oralt; simultan administrering)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroximidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Försiktighet krävs när midazolam eller triazolam administreras samtidigt med Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg enkeldos; oralt: 1 dag efter lenakapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroximidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av triazolam kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direktverkande orala antikoagulantia Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av direktverkande orala antikoagulantia kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	På grund av potentiell blödningsrisk kan dosjustering av direktverkande orala antikoagulantia krävas. Se produktresumén för det direktverkande orala antikoagulantiumet för närmare information om användning i kombination med kombinerade måttliga hämmare av CYP3A och P-gg.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (400 mg två gånger dagligen/200 mg två gånger dagligen)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av lenakapavir kan öka vid samtidig administrering med itraconazol eller ketokonazol.	
H2-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gång dagligen, 2 timmar före lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av famotidin krävs.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol progestiner	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och progestiner kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Ingen dosjustering av etinylestradiol och progestiner krävs.
KÖNSHORMONER		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sunlenca
17β-estradiol Antiandrogener Progestogen Testosteron	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Ingen dosjustering av dessa könshormoner krävs.

- a På fastande mage.
- b Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 300 mg enkeldos administrerat oralt.
- c Utvärderat som en stark inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp och UGT.
- d Postprandiellt.
- e Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare och en hämmare av UGT1A1 och P-gp.
- f Utvärderat som en måttlig inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp.
- g Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare och en hämmare av P-gp.
- h Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare och en hämmare och inducerare av P-gp.
- i Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 600 mg enkeldos efter en laddningsdos på 600 mg två gånger dagligen under 2 dagar, enkeldoser på 600 mg lenakapavir administrerades samtidigt administrerat läkemedel.
- j Utvärderat som ett P-gp-substrat.
- k Tenofoviralfenamid omvandlas till tenofovir *in vivo*.
- l Utvärderat som ett OATP-substrat.
- m Utvärderat som ett BCRP-substrat.
- n Utvärderat som ett CYP3A-substrat.
- o Midazolams huvudsakliga aktiva metabolit.
- p Utvärderat som en stark CYP3A-hämmare.
- q Denna studie genomfördes med användning av vorikonazol 400 mg laddningsdos två gånger dagligen under en dag, följt av en 200 mg underhållsdos två gånger dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av lenakapavir i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Sunlenca under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med Sunlenca.

Amning

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte ammar sina spädbarn.

Det är okänt om lenakapavir utsöndras i bröstmjölk. Efter administrering till råttor under dräktighet och digivning upptäcktes lenakapavir i små mängder i plasma hos diande råttungar utan effekt på de diande ungarna.

Fertilitet

Inga humandata om lenakapavirs effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att lenakapavir har några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sunlenca förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen hos uttalat behandlingserfarna vuxna hiv-patienter var illamående (4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade i tabell 3. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Lista över biverkningar i tabellform

Frekvens ^a	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	immunreaktiveringssyndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	Illamående

a Frekvens baserad på alla patienter (kohort 1 och 2) i CAPELLA (se avsnitt 5.1).

Beskrivning av valda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves' sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling har satts in (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering av Sunlenca består av allmänna understödjande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Eftersom lenakapavir är starkt bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det avlägsnas märkbart genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AX31

Verkningsmekanism

Lenakapavir är en flerstegs-, selektiv hämmare av hiv-1-kapsidfunktionen, som direkt binder till gränssnittet mellan kapsidproteinets (CA) subenheter. Lenakapavir hämmar hiv-1-replikering genom att interferera med flera, grundläggande steg i virusets livscykel, inklusive kapsidmedierat nukleärt upptag av proviralt hiv-1-DNA (genom att blockera bindning av nukleära importproteiner till

kapsiden), sammansättning och frisättning av viruset (genom störning av Gag/Gag-Pol-funktionen, minskning av produktionen av CA-subenheter), och bildning av kapsidkärna (genom störning av graden av kapsidsubenhetsassociering, som resulterar i missbildade kapsider).

Antiviral aktivitet och selektivitet *in vitro*

Lenakapavirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 undersöktes i lymfoblastoida cellinjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC), primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för EC₅₀ och selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierade mellan 30 och 190 pM samt 140 000 och > 1 670 000 för vildtyps hiv-1-virus. Det proteinjusterade EC₉₅ för lenakapavir var 4 nM (3,87 ng/ml) i MT-4 T-cellinjen för vildtyps hiv-1-virus.

I en studie med lenakapavir i en kombination med representanter från huvudklasserna av antiretrovirala substanser (nukleosida omvända transkriptashämmare [NRTI], icke-nukleosida omvända transkriptashämmare [NNRTI], intergrassträngöverföringshämmare [INSTI] och proteashämmare [PI]) observerades synergistiska antivirala effekter. Ingen antagonism observerades för dessa kombinationer.

Lenakapavir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N, O), inklusive subtyperna A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 till 25 gånger mindre aktivt mot hiv-2-isolat i förhållande till hiv-1.

Resistens

I cellodling

Hiv-1-varianter med minskad känslighet för lenakapavir selekterades i cellodling. I resistenselektion med lenakapavir *in vitro* identifierades 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S och T107N ensamma eller i kombination av två. Fenotypisk känslighet för lenakapavir minskade 4 till > 3,226-faldigt i förhållande till vildtypsvirus. Hiv-1-varianter med > 10-faldig minskning av känslighet för lenakapavir jämfört med vildtypsvirus uppvisade minskad replikeringskapacitet i primära humana CD4+ T-lymfocyter och makrofager (0,03 – 28 % respektive 1,9 – 72 % av vildtypsvirus).

I GS-US-200-4625 ("CAPELLA") uppfyllde 29 % (21/72) av uttalat behandlingserfarna patienter kriterierna för resistensanalyser till och med vecka 52 (hiv-1-RNA \geq 50 kopior/ml vid bekräftad virologisk svikt [suboptimalt virologiskt svar vecka 4, virologisk rebound eller viremi vid sista besöket]) och analyserades för lenakapavir-associerad uppkomst av mutation. Lenakapavir-associerade kapsidmutationer påträffades hos 11,1 % (n = 8) av dessa patienter. CA-mutationen M66I observerades hos 8,3 % (n = 6) av patienterna, ensam eller i kombination med andra Sunlenca-associerade kapsidmutationer, inklusive N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C och T107A. Hos en patient uppstod en K70H CA-mutation tillsammans med T107T/N och hos en patient uppstod både Q67H och K70R i CA.

Fenotypanalyser visade att M66I- och K70H-mutationerna var associerade med en genomsnittlig 234-faldig respektive 265-faldig minskning av känsligheten för lenakapavir vid jämförelse med vildtyp. Q67H + K70R CA-resistensmönstret var associerat med en 15-faldig minskning av känsligheten för lenakapavir.

Korsresistens

Lenakapavirs antivirala aktivitet *in vitro* bestämdes mot ett brett spektrum av lägesspecifika hiv-1-mutanter och hiv-1-isolat från patienter med resistens mot de 4 huvudklasserna av antiretrovirala substanser (NRTI, NNRTI, INSTI och PI; n = 58), samt mot virus resistenta för mognadshämmare (n = 24) och mot virus resistenta för inträdeshämmare (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok och enfuvirtid, n = 42). Dessa data tydde på att lenakapavir förblev helt aktivt mot alla testade varianter och visade därmed en icke-överlappande resistensprofil. Dessutom påverkades inte lenakapavirs antivirala aktivitet i patientisolat av närvaron av naturligt förekommande Gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundlig QT/QTc-studie med paralleldesign hade lenakapavir ingen kliniskt relevant effekt på QTcF-intervallet. Vid supratherapeutisk exponering av lenakapavir (9-faldigt högre än den terapeutiska exponeringen av Sunlenca) var den förväntade genomsnittliga (övre 90 % konfidensintervall) ökningen i QTcF-intervallet 2,6 (4,8) msec och det fanns inget samband ($p = 0,36$) mellan observerade plasmakoncentrationer av lenakapavir och förändringar i QTcF.

Kliniska data

Sunlencas effekt och säkerhet hos hiv-1-infekterade, uttalat behandlingserfarna patienter med resistens mot flera läkemedel baseras på 52 veckors data från en delvis randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie, GS-US-200-4625 ("CAPELLA").

CAPELLA genomfördes på 72 uttalat behandlingserfarna patienter med multiklassresistent hiv-1. Patienterna var tvungna att ha en virusmängd på ≥ 400 kopior/ml, dokumenterad resistens mot minst två antiretrovirala läkemedel från var och en av minst 3 av de 4 klasserna antiretrovirala läkemedel (NRTI, NNRTI, PI and INSTI) och inte mer än 2 helt aktiva antiretrovirala läkemedel från de 4 klasserna antiretrovirala läkemedel som kvarstod vid baslinjen på grund av resistens, intolerans, tillgång till läkemedel, kontraindikation eller andra säkerhetsproblem.

Studien bestod av två kohorter. Patienterna inkluderades i den randomiserade kohorten (kohort 1, $n = 36$) om de hade en minskning med $< 0,5 \log_{10}$ av hiv-1-RNA jämfört med screeningbesöket. Patienterna inkluderades i den icke-randomiserade kohorten (kohort 2, $n = 36$) om de hade en minskning med $\geq 0,5 \log_{10}$ av hiv-1-RNA jämfört med screeningbesöket eller efter att den planerade storleken för kohort 1 hade uppnåtts. Patienterna gavs 600 mg, 600 mg och 300 mg lenakapavir oralt dag 1, 2 respektive 8, följt av 927 mg subkutant dag 15 och 927 mg subkutant var sjätte månad därefter (se avsnitt 5.2).

Under 14-dagarsperioden med funktionell monoterapi randomiserades patienterna i kohort 1 blindat i förhållandet 2:1 till att få antingen lenakapavir eller placebo medan de fortsatte med sin sviktande behandlingsregim. Efter perioden med funktionell monoterapi fortsatte patienterna som hade fått Sunlenca med Sunlenca tillsammans med optimal bakgrundsbehandling (OBB). Patienterna som hade fått placebo under denna period inledde behandling med Sunlenca tillsammans med OBB.

Majoriteten av patienterna i kohort 1 var män (72 %), vita (46 %) eller svarta (46 %) och mellan 24 och 71 år (medelvärde [SD]: 52 [11,2] år). Vid baslinjen, median virusmängd och antal CD4+-celler var $4,5 \log_{10}$ kopior/ml (intervall 2,33 till 5,40) respektive 127 celler/mm³ (intervall 6 till 827). Majoriteten (53 %) av patienterna hade inga helt aktiva substanser i sin initiala sviktande regim.

Patienterna i kohort 2 inledde med Sunlenca och en OBB dag 1.

Majoriteten av patienterna i kohort 2 var män (78 %), vita (36 %), svarta (31 %) eller asiater (33 %), och mellan 23 och 78 år (medelvärde [SD]: 48 [13,7] år). Vid baslinjen, median virusmängd och antal CD4+-celler var $4,5 \log_{10}$ kopior/ml (intervall 1,28 till 5,70) respektive 195 celler/mm³ (intervall 3 till 1 296). I kohort 2 hade 31 % av patienterna inga helt aktiva substanser, 42 % hade 1 helt aktiv substans och 28 % hade 2 eller fler helt aktiva substanser inom sin initiala sviktande regim.

Det primära effektmåttet var andelen patienter i kohort 1 som vid slutet av perioden med funktionell monoterapi uppnådde en minskning med $\geq 0,5 \log_{10}$ kopior/ml i hiv-1-RNA från baslinjen. Resultaten av analysen av det primära effektmåttet visade att Sunlenca var överlägset placebo, såsom visas i tabell 4.

Tabell 4: Andelen patienter som uppnådde en $\geq 0,5$ log₁₀-minskning i virusmängd (kohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Andelen patienter som uppnådde en minskning av virusmängden med $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Behandlingsskillnad (95 % KI), p-värde	70,8 % (34,9 % till 90,0 %), p < 0,0001	

Resultaten vid vecka 26 och 52 redovisas i tabell 5 och tabell 6.

Tabell 5: Virologiska utfall (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och < 200 kopior/ml) vecka 26^a och 52^b med Sunlenca plus OBB i CAPELLA-prövningen (kohort 1)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	81 %	83 %
Hiv-1-RNA < 200 kopior/ml	89 %	86 %
Hiv-1-RNA \geq 50 kopior/ml^c	19 %	14 %
Hiv-1-RNA \geq 200 kopior/ml^c	11 %	11 %
Inga virologiska data i vecka 26- eller vecka 52-fönstren	0	3 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller död ^d	0	0
Utsättande av studieläkemedel på grund av andra orsaker ^e och senaste tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml eller < 200 kopior/ml	0	3 %
Data saknas under tidsperioden på studieläkemedel	0	0

a Vecka 26-fönstret var mellan dag 184 och 232 (inräknad).

b Vecka 52-fönstret var mellan dag 324 och 414 (inräknad).

c Inkluderar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml respektive ≥ 200 kopior/ml under vecka 26- eller 52-fönstret, patienter som avbröt tidigt på grund av utebliven eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra orsaker än biverkning, död eller utebliven eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrytandet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml respektive ≥ 200 kopior/ml.

d Inkluderar patienter som avbröt på grund av biverkningar eller död vid någon tidpunkt från dag 1 till och med tidsfönstret om detta resulterade i "Inga virologiska data" på behandling under det specificerade fönstret.

e Inkluderar patienter som avbröt av andra orsaker än biverkningar, död, utebliven eller förlorad effekt, t.ex. återkallade samtycket, utebliven uppföljning osv.

Tabell 6: Virologiska resultat (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) per kovariater vid baslinjen vecka 26^a och 52^b med Sunlenca plus OBB i CAPELLA-prövningen (kohort 1)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Virusmängd i plasma vid baslinjen (kopior/ml)		
$\leq 100\ 000$	86 % (25/29)	86 % (25/29)
$> 100\ 000$	57 % (4/7)	71 % (5/7)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
INSTI-resistensprofil vid baslinjen		
Med INSTI-resistens	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Utan INSTI-resistens	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Antal helt aktiva ARV-substanser i OBB		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)

	Sunlenca plus OBB (n = 36)	
	Vecka 26	Vecka 52
Användning av dolutegravir (DTG) och/eller darunavir (DRV) i OBB		
Med DTG och DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Med DTG, utan DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Utan DTG, med DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Utan DTG eller DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antiretroviral, DRV = darunavir, DTG = dolutegravir, INSTI = integrassträngöverföringshämmare, OBB = optimerad bakgrundsbehandling

a Vecka 26-fönstret var mellan dag 184 och 232 (inräknad).

b Vecka 52-fönstret var mellan dag 324 och 414 (inräknad).

I kohort 1 var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antalet CD4+-celler 81 celler/mm³ (intervall: -101 till 522) och 83 celler/mm³ (intervall: -194 till 467) vecka 26 och 52.

I kohort 2 uppnådde 81 % (29/36) av patienterna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och den genomsnittliga förändringen från baslinjen i antal CD4+-celler var 98 celler/mm³ (intervall: -103 till 459) vecka 26.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sunlenca för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lenakapavirexponeringen (AUC_{τ} , C_{\max} och C_{trough}) var 29 % till 84 % högre hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion jämfört med försökspersoner utan hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Absorption

Oral administrering

Lenakapavir absorberas efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer cirka 4 timmar efter administrering av Sunlenca. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering av lenakapavir är låg (cirka 6–10 %). Lenakapavir är ett substrat för P-gp.

Lenakapavirs AUC , C_{\max} och T_{\max} var jämförbara efter administrering av en fettfattig måltid (~400 kcal, 25 % fett) eller en fettrik måltid (~1 000 kcal, 50 % fett) jämfört med fastande tillstånd. Oralt lenakapavir kan administreras med eller utan mat.

Subkutan administrering

Lenakapavir absorberas fullständigt efter subkutan administrering. På grund av långsam frisättning från stället för subkutan administrering är absorptionsprofilen för subkutant administrerat lenakapavir komplext med maximala plasmakoncentrationer 84 dagar efter dosering.

Farmakokinetiska parametrar

Simulerade lenakapavirexponeringar vid steady state efter rekommenderad doseringsregim hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Lenakapavirs farmakokinetiska parametrar efter oral och subkutan administrering

Parameter Genomsnitt (% CV) ^a	Dag 1 och 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 till dag 15	Dag 15 till slutet av månad 6	Steady state
C_{\max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC_{τ} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)

Parameter Genomsnitt (% CV) ^a	Dag 1 och 2: 600 mg (oralt), dag 8: 300 mg (oralt), dag 15: 927 mg (s.c.)		
	Dag 1 till dag 15	Dag 15 till slutet av månad 6	Steady state
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Variationskoefficient, s.c. = subkutant

a Simulerade exponeringar med hjälp av farmakokinetisk analys.

Distribution

Distributionsvolymen för lenakapavir vid steady state var 976 liter hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Lenakapavir binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8 % baserat på *in vivo*-data).

Metabolism

Efter en enstaka intravenös dos av radiomärkt lenakapavir till friska försökspersoner återfanns 76 % av den totala radioaktiviteten i feces och < 1 % i urin. Oförändrat lenakapavir var den dominerande substansen i plasma (69 %) och feces (33 %). Metabolism spelade en mindre roll för elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir metaboliserades via oxidering, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolys, glukuronidering, hexoskonjugation, pentoskonjugation och glutathionkonjugation, primärt via CYP3A4 och UGT1A1. Ingen enskild cirkulerande metabolit stod för > 10 % av den läkemedelsrelaterade exponeringen i plasma.

Eliminering

Medianhalveringstiden efter oral och subkutan administrering varierade mellan 10 och 12 dagar respektive 8 och 12 veckor. Lenakapavirclearance var 3,62 l/h hos uttalat behandlingserfarna patienter med hiv-1-infektion baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter oral administrering är icke-linjär och mindre än dosproportionell över dosintervallet 50–1 800 mg.

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter subkutan injektion (309 mg/ml) är dosproportionell över dosintervallet 309–927 mg.

Andra särskilda populationer

Ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av data från prövningar på vuxna, inklusive ett begränsat antal äldre patienter (n = 5, ≥ 65–78 år) visade inte några kliniskt relevanta skillnader i exponeringen av lenakapavir på grund av ålder, kön, etnicitet eller vikt.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild fas 1-prövning på försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Den genomsnittliga exponeringen av lenakapavir (total och obunden) var 1,47–2,84-faldigt och 2,61–5,03-faldigt högre för AUC_{inf} respektive C_{max} hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Denna ökning anses emellertid inte vara kliniskt relevant baserat på svaret på lenakapavir-exponering. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild studie på försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/minut). Exponeringen av lenakapavir ökade (84 % och 162 % för AUC_{inf} respektive C_{max}) hos försökspersoner

med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Ökningen ansågs emellertid inte vara kliniskt relevant. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom, inklusive dialyspatienter (se avsnitt 4.2). Då lenakapavir är till cirka 99,8 % proteinbundet förväntas inte dialys ändra exponeringarna av lenakapavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Lenakapavir var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier.

Lenakapavir var inte karcinogent i en 6 månaders rasH2 transgen musstudie vid doser upp till 300 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka, vilket resulterade i exponeringar som var cirka 60 gånger exponeringen hos människor vid den rekommenderade humandosen. En 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor pågår.

I avkommor från rått- och kaninhonor, som behandlats med lenakapavir under dräktigheten, fanns inga toxikologiskt signifikanta effekter på utvecklingseffektmått.

Han- och honfertiliteten påverkades inte hos råttor vid lenakapavirexponeringar som var upp till 8 gånger så höga som exponeringen hos människor vid rekommenderad humandos (RHD). Den embryofetala utvecklingen hos råttor och kaniner påverkades inte vid exponeringar som var upp till 21 respektive 172 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD. Den pre- och postnatala utvecklingen hos råttor påverkades inte vid exponeringar som var upp till 7 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD.

Överföring av lenakapavir från modern till nyfödda råttor observerades i en prenatal och postnatal utvecklingsstudie men det är okänt om upptaget skedde via placenta eller mjölk. Därför är lenakapavirs potential att passera över i placentan eller utsöndras i mjölk i människor inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kopovidon
Magnesiumstearat (E572)
Poloxamer

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inte särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sunlenca tabletter är förpackade i barnskyddande blister av klar PVC/aluminium/papp. Blistret är förpackat med kiselgel som torkmedel i en mjuk laminerad påse. Förpackningsstorlek: 5 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1671/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 augusti 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk management plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosflaska innehåller lenakapavirnatrium motsvarande 463,5 mg lenakapavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också makrogol (E1521) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor för engångsbruk
2 adaptrar för injektionsflaska
2 sprutor
2 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1671/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning inj.
lenakapavir
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BAKSIDANS KORT MED BRUKSANVISNING (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

463,5 mg/1,5 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

INJEKTIONSFLASKA x2



ADAPTER FÖR INJEKTIONSFLASKA x2



SPRUTA x2



INJEKTIONSNÅL x2



OBS: Komponenterna är för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

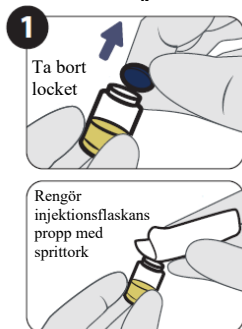
OBS!

- **TVÅ 1,5 ml injektioner** krävs för fullständig dos
- **ADAPTER FÖR INJEKTIONSFLASKA** måste användas

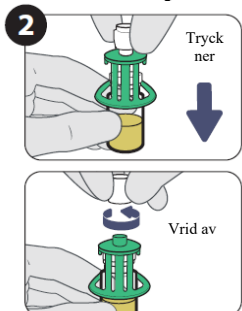
Kontrollera att:

- Injektionsflaskan innehåller en **gul till brun lösning utan partiklar**
- Innehållet **inte** är **skadat**
- Produktens utgångsdatum **inte** har **passerat**

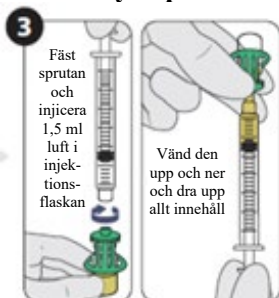
Förbered injektionsflaskan



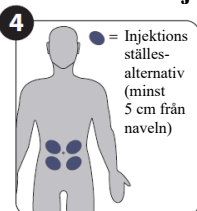
Förbered adaptern för injektionsflaskan



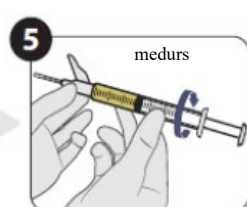
Fäst och fyll sprutan



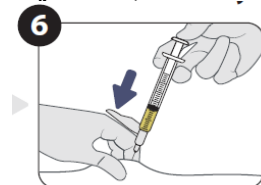
Förbered ett injektionsställe på patientens buk



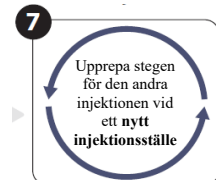
Fäst injektionsnålen och fyll till 1,5 ml



Injicera 1,5 ml Sunlenca subkutant



Administrera den andra injektionen



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG OCH PÅSE (FILDRAGERAD TABLETT)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sunlenca 300 mg filmdragerade tabletter
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller lenakapavirnatium motsvarande 300 mg lenakapavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

5 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Riv eller använd sax för att klippa upp längs den streckade linjen. [Endast påse]

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1671/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sunlenca [endast kartong]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast kartong]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

[Endast kartong]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (5 tableters blisterförpackning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunlenca 300 mg filmdragerade tabletter tabl.
lenacapavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Dag 1 ta två tabletter

Datum: / /

Dag 2 ta två tabletter

Datum: / /

Dag 8 ta en tablett

Datum: / /

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning lenakapavir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Se avsnitt 4 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sunlenca är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Sunlenca
3. Hur Sunlenca ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sunlenca ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sunlenca är och vad det används för

Sunlenca innehåller den aktiva substansen lenakapavir. Det är ett antiretroviralt läkemedel som kallas kapsidhämmare.

Sunlenca är ett långtidsverkande läkemedel som **används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel** för att behandla humant immunbristvirus typ 1 (hiv), viruset som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (acquired immunodeficiency syndrom, aids).

Det används för att behandla hiv-infektion hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ (till exempel när andra antiretrovirala läkemedel inte är tillräckligt effektiva eller inte är lämpliga).

Behandling med Sunlenca i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar mängden hiv i kroppen. Detta stärker immunsystemets funktion (kroppens naturliga försvarssystem) och minskar risken för att utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du ges Sunlenca

Du ska inte ges Sunlenca

- Om du är allergisk mot lenakapavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du tar något av följande läkemedel:
 - **rifampicin**, används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
 - **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
 - **johannesört (*Hypericum perforatum*)**, ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ **Du ska inte ges Sunlenca och du ska omedelbart tala med läkaren** om du tror att detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Sunlenca

- **Tala med läkare eller apotekspersonal om du någon gång har haft svår leversjukdom eller om tester har visat att du har problem med levern.** Läkaren kommer att noga överväga om du ska behandlas med Sunlenca.

Under tiden du använder Sunlenca

När du har börjat ta Sunlenca, ska du vara uppmärksam på:

- **Tecken på inflammation eller infektion.**

→ **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Det är viktigt med regelbundna besök

Det är viktigt att du **kommer på dina inplanerade** besök för att få Sunlenca injektion, för att hålla din hiv-infektion under kontroll och för att förhindra att sjukdomen förvärras. Tala med läkaren om du överväger att sluta med behandlingen. Om du får Sunlenca injektion för sent eller om du slutar att få Sunlenca måste du ta andra läkemedel för behandling mot din hiv-infektion och minska risken för att utveckla virusresistens (ökad motståndskraft mot behandlingen).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Sunlenca för patienter som är under 18 år har ännu inte studerats, så det är inte känt hur säkert och effektivt läkemedlet är i den åldersgruppen.

Andra läkemedel och Sunlenca

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Sunlenca kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Då kanske Sunlenca eller andra läkemedel inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden i blodet.

Läkemedel som aldrig får tas med Sunlenca:

- **rifampicin**, används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
- **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
- **johannesört (*Hypericum perforatum*)**, ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ska du inte ges Sunlenca injektion och du ska omedelbart tala med läkaren.**

Tala med läkaren i synnerhet om du tar:

- antibiotika som innehåller:
 - rifabutin
- anti epileptika används för behandling av epilepsi och till att förhindra krampanfall, som innehåller:

- oxkarbazepin eller fenobarbital
- läkemedel som används för behandling av hiv som innehåller:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin
- läkemedel som används för behandling av migränhuvudvärk som innehåller:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- läkemedel som används för behandling av impotens och pulmonell hypertension (høgt blodtryck i lungornas pulsåder), som innehåller:
 - sildenafil eller tadalafil
- läkemedel som används för behandling av impotens som innehåller:
 - vardenafil
- kortikosteroider (kallas också ”steroider”) som intas via munnen eller injiceras och som används för behandling av allergier, inflammatoriska magtarmsjukdomar och andra sjukdomar som orsakar inflammation i kroppen, som innehåller:
 - dexametason eller hydrokortison/kortison
- läkemedel som används för att sänka kolesterol, som innehåller:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika (läkemedel som reglerar hjärtrytm) och används för behandling av hjärtproblem, som innehåller:
 - digoxin
- läkemedel som används för att hjälpa dig att sova, som innehåller:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel) och används för att förhindra och behandla blodproppar, som innehåller:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban.

→ **Kontakta din läkare om du tar något av dessa läkemedel** eller om du börjar ta något av dessa läkemedel under behandlingen med Sunlenca. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Sunlenca är ett långtidsverkande läkemedel. Om du efter att ha talat med läkaren har beslutat dig för att avsluta behandlingen eller övergå till en annan, ska du vara medveten om att en låg halt lenakapavir (den aktiva substansen i Sunlenca) kan finnas kvar i kroppen under flera månader efter din sista injektion. Dessa kvarstående låga nivåer bör inte inverka på andra antiretrovirala läkemedel som du tar efteråt för behandling av din hiv-infektion. Vissa andra läkemedel kan emellertid påverkas av de låga nivåerna lenakapavir i kroppen om du tar dem inom 9 månader efter din sista Sunlenca injektion. Du ska kontrollera med läkaren om andra sådana läkemedel är säkra för dig att ta efter att du har avslutat behandlingen med Sunlenca.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Som en försiktighetsåtgärd bör du undvika att använda Sunlenca under graviditet om inte din läkare säger något annat.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som är hiv-positiva eftersom hiv-infektion kan passera över till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller tänker amma **ska du diskutera det med läkaren så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Sunlenca förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Sunlenca innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Sunlenca ges

Sunlenca **används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel** för behandling av hiv-infektion. Din läkare kommer att informera dig om vilka andra läkemedel du ska ta för att behandla hiv-infektionen och när du ska ta dem.

Din behandling med Sunlenca startar med tabletter som ska sväljas, följt av injektioner som ges av läkare eller sjuksköterska, så som beskrivet nedan.

Tala med läkaren innan du tar tabletterna. Du kommer att få anvisningar om när du ska börja med tabletterna och när ditt besök för de första injektionerna kommer att bokas in.

Behandlingsdag 1:

- Två tabletter som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 2:

- Två tabletter som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 8:

- En tablett som ska sväljas. Denna kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 15:

- Två injektioner i buken (magen) som ges samtidigt av läkare eller sjuksköterska.

Var sjätte månad:

- Två injektioner i buken som ges samtidigt av läkare eller sjuksköterska.

Om du har fått för stor mängd av Sunlenca injektion

Läkaren eller sjuksköterskan ger dig detta läkemedel, så det är osannolikt att du kommer att få för mycket. Om du är orolig, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Om du missar en injektion med Sunlenca

- Det är viktigt att du **kommer på dina planerade besök var sjätte månad** för att få dina injektioner med Sunlenca. Detta bidrar till att hålla din hiv-infektion under kontroll och förhindra att sjukdomen förvärras.
- Om du tror att du inte kan komma till besöket för dina injektioner ska du ringa till läkaren så snart som möjligt för att diskutera dina behandlingsalternativ.

Om du missar eller kräks upp tabletterna ska du läsa bipacksedeln för Sunlenca tabletter.

Om du slutar att få Sunlenca

Sluta inte att få Sunlenca utan att tala med läkaren. Fortsätt att få injektioner med Sunlenca så länge som din läkare rekommenderar det. Om du slutar att få Sunlenca kan detta allvarligt påverka effekten av framtida hiv-behandlingar.

➔ **Tala med läkaren om du vill sluta få injektioner med Sunlenca.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.
- **Autoimmuna sjukdomar**, när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad, kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma flera månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
 - hjärklappningar, skakningar eller hyperaktivitet.

→ Om du märker dessa eller andra symtom på inflammation eller infektion, **tala omedelbart med läkaren.**

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- **Reaktioner där Sunlenca injiceras.**
Symtomen kan omfatta:
 - smärta och obehag
 - en förhårdnad massa eller knöl
 - inflammatorisk reaktion såsom rodnad, klåda och svullnad.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- **Illamående**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sunlenca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lenakapavir. Varje endosflaska innehåller 463,5 mg lenakapavir.

Övriga innehållsämnen är

Makrogol (E1521), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sunlenca injektionsvätska, lösning (för injektion), är en klar, gul till brun lösning utan synliga partiklar. Sunlenca tillhandahålls i två injektionsflaskor av glas som var och en innehåller 1,5 ml injektionsvätska, lösning. Dessa injektionsflaskor ingår i en doseringssats som också innehåller 2 adaptrar för injektionsflaska (som gör det möjligt för läkaren att dra upp Sunlenca ur injektionsflaskan), 2 engångssprutor och 2 injektionsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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





Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning för Sunlenca 464 mg injektionsvätska, lösning

Förpackningen innehåller


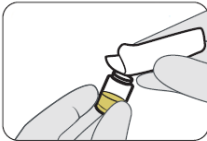
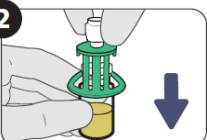

2 injektionsflaskor	
2 adapttrar för injektionsflaska	
2 sprutor	
2 injektionsnålar	

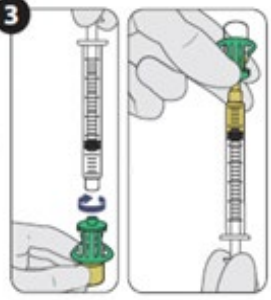
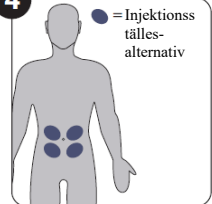
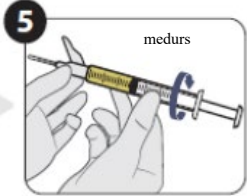
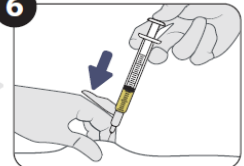

Alla komponenter är för engångsbruk.

För fullständig dos krävs **två 1,5 ml injektioner**. Adapter för injektionsflaska måste användas.

Kontrollera att:

- Injektionsflaskan innehåller en **gul till brun lösning utan partiklar**
- Innehållet **inte** är **skadat**
- Produktens utgångsdatum **inte har passerat**

1. Förbered injektionsflaskan	
	Ta bort locket.
	Rengör injektionsflaskans propp med en sprittork.
2. Förbered adaptren för injektionsflaskan	
	Tryck ner.
	Vrid av.

3. Fäst och fyll sprutan	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fäst sprutan och injicera 1,5 ml luft i injektionsflaskan. • Vänd den upp och ner och dra upp allt innehåll.
4. Förbered ett injektionsställe på patientens buk	
	<p>Alternativa injektionsställen (minst 5 cm från naveln).</p>
5. Montera nålen på sprutan	
	<p>Fäst injektionsnålen och fyll till 1,5 ml.</p>
6. Injicera dosen	
	<p>Injicera 1,5 ml Sunlenca subkutant.</p>
7. Administrera den andra injektionen	
	<p>Upprepa stegen för den andra injektionen på ett nytt injektionsställe.</p>

Bipacksedel: Information till patienten

Sunlenca 300 mg filmdragerade tabletter lenakapavir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Se avsnitt 4 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sunlenca är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sunlenca
3. Hur du tar Sunlenca
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sunlenca ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sunlenca är och vad det används för

Sunlenca innehåller den aktiva substansen lenakapavir . Det är ett antiretroviralt läkemedel som kallas kapsidhämmare.

Sunlenca **används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel** för att behandla humant immunbristvirus typ 1 (hiv), viruset som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (acquired immunodeficiency syndrom (AIDS)).

Det används för att behandla hiv-infektion hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ (till exempel när andra antiretrovirala läkemedel inte är tillräckligt effektiva eller inte är lämpliga).

Behandling med Sunlenca i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar mängden hiv i kroppen. Detta stärker immunsystemets funktion (kroppens naturliga försvarssystem) och minskar risken för att utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

Läkaren råder dig att ta Sunlenca tabletter innan du ges Sunlenca injektioner första gången.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sunlenca

Ta inte Sunlenca

- Om du är allergisk mot lenakapavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (listade i avsnitt 6).
- Om du tar något av följande läkemedel:
 - **rifampicin**, används för behandling av vissa bakteriella infektioner såsom tuberkulos
 - **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra kramper

- **johannesört (*Hypericum perforatum*)**, ett växtbaserat läkemedel som används mot depression och lindrig oro.

→ Du ska inte ta Sunlenca utan omedelbart tala med läkaren om du tror att detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Sunlenca

- Tala med läkare eller apotekspersonal om du någon gång har haft svår leversjukdom eller om tester har visat att du har problem med levern. Din läkare kommer att noga överväga om du ska behandlas med Sunlenca.

Under tiden du använder Sunlenca

När du har börjat ta Sunlenca, ska du vara uppmärksam på:

- Tecken på inflammation eller infektion.

→ Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom. Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Sunlenca för patienter under 18 år har ännu inte studerats, så det är inte känt hur säkert och effektivt läkemedlet är i den åldersgruppen.

Andra läkemedel och Sunlenca

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Sunlenca kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Då kanske inte Sunlenca eller de andra läkemedlen verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Läkemedel som aldrig får tas med Sunlenca:

- **rifampicin** används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
- **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
- **johannesört (*Hypericum perforatum*)**, ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och ångest.

→ Om du tar något av dessa läkemedel, ta inte Sunlenca utan kontakta omedelbart läkaren.

Tala särskilt med läkaren om du tar:

- antibiotika som innehåller:
 - rifabutin
- antiepileptika som används för behandling av epilepsi och till att förhindra krampanfall och som innehåller:
 - oxkarbazepin eller fenobarbital
- läkemedel som används för behandling av hiv som innehåller:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller etravirin
- läkemedel som används för behandling av migränhuvudvärk som innehåller:
 - dihydroergotamin eller ergotamin

- läkemedel som används för behandling av impotens och pulmonell hypertension (högt blodtryck i lungornas pulsåder), som innehåller:
 - sildenafil eller tadalafil
- läkemedel som används för behandling av impotens som innehåller:
 - vardenafil
- kortikosteroider (kallas också ”steroider”) som tas oralt eller injiceras och som används för behandling av allergier, inflammatoriska magtarmsjukdomar och andra olika sjukdomar som orsakar inflammation i kroppen, som innehåller:
 - dexametason eller hydrokortison/kortison
- läkemedel som används för att sänka kolesterol, som innehåller:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika (läkemedel som reglerar hjärtrytm) och används för behandling av hjärtproblem, som innehåller:
 - digoxin
- läkemedel som används för att hjälpa dig att sova, som innehåller:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel) och används för att förhindra och behandla blodproppar, som innehåller:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban.

→ **Kontakta din läkare om du tar något av dessa läkemedel** eller börjar ta något av dessa läkemedel under behandlingen med Sunlenca. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Som en försiktighetsåtgärd bör du undvika att använda Sunlenca under graviditet om inte din läkare säger något annat.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som är hiv-positiva eftersom hiv-infektion kan passera över till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller tänker amma **ska du tala om det med läkaren så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

Sunlenca förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Sunlenca innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Sunlenca

Sunlenca **används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel** för behandling av hiv-infektion. Din läkare kommer att informera dig om vilka andra läkemedel du ska ta för att behandla hiv-infektionen och när du ska ta dem.

Din behandling med Sunlenca startar med tabletter som ska sväljas, följt av injektioner som ges av läkare eller sjuksköterska så som beskrivs nedan.

Tala med läkaren innan du tar tabletterna. Du får anvisningar om när du ska börja ta tabletterna och när ditt besök för de första injektionerna kommer att bokas in.

Behandlingsdag 1:

Två tabletter som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 2:

- Två tabletter som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 8:

- En tablett som sväljes. Denna kan tas med eller utan mat.

Behandlingsdag 15:

- Två injektioner i buken (magen) som ges samtidigt av läkare eller sjuksköterska.

Var sjätte månad:

- Två injektioner i buken som ges samtidigt av läkare eller sjuksköterska.

Om du har tagit för stor mängd av Sunlenca

Kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonalen för råd. Om du tar mer än rekommenderad dos av Sunlenca kan du löpa större risk att drabbas av biverkningar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

Det är viktigt att inte missa en dos Sunlenca tabletter.

Om du glömmer att ta dina tabletter, kontakta omedelbart läkaren eller apotekspersonalen.

Om du kräks inom 3 timmar efter att ha tagit Sunlenca tabletter, kontakta omedelbart läkaren och ta ytterligare två tabletter. Om du kräks mer än 3 timmar efter att ha tagit Sunlenca tabletter behöver du inte ta ytterligare tabletter, utan vänta tills det är dags att ta nästa omgång tabletter eller injektion enligt schemat.

Om du missar en injektion med Sunlenca

- Det är viktigt att du **kommer på dina planerade besök var sjätte månad** för att få dina injektioner med Sunlenca. Detta bidrar till att hålla din hiv-infektion under kontroll och förhindra att sjukdomen förvärras.
- Om du tror att du inte kan komma till ditt besök för injektionerna ska du ringa till läkaren så snart som möjligt för att diskutera om dina behandlingsalternativ.

Sluta inte att ta Sunlenca

Sluta inte att ta Sunlenca tabletter utan att tala med läkaren. Om du slutar att ta Sunlenca kan detta allvarligt påverka effekten av framtida hiv-behandling.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.

- **Autoimmuna sjukdomar**, när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad, kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma flera månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
 - hjärtklappningar, skakningar eller hyperaktivitet.

→ Om du märker dessa eller andra symtom på inflammation eller infektion, **tala omedelbart med läkaren.**

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- **Illamående**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sunlenca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lenakapavir. En tablett innehåller lenakapavirnatium motsvarande 300 mg lenakapavir.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna

Mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), kopovidon, magnesiumstearat (E572), poloxamer (se avsnitt 2, *Sunlenca innehåller natrium*).

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sunlenca filmdragerade tabletter är beige, kapselformade, filmdragerade tabletter, märkta med "GSI" på tablettens ena sida och med "62L" på tablettens andra sida. Sunlenca tillhandahålls i ett blister med 5 tabletter omgivet av ett blisterkort. Blistret finns i en foliepåse. Foliepåsen innehåller kiselgel som torkmedel som måste ligga kvar i foliepåsen för att bidra till att skydda tabletterna. Kiselgelet finns i en separat påse eller behållare och får inte sväljas.

INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.