

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met een enkele dosis bevat lenacapavirnatrium, overeenkomend met 463,5 mg lenacapavir in 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, geelbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sunlenca-injectie, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met een tegen meerdere geneesmiddelen resistente hiv-1-infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Elke injectie moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Alvorens met lenacapavir te starten, moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zorgvuldig patiënten selecteren die met het vereiste injectieschema instemmen en de patiënten adviseren over het belang van naleving van de geplande behandelingsbezoeken om de virale onderdrukking te helpen handhaven en het risico op virale rebound en mogelijke ontwikkeling van resistentie als gevolg van gemiste doses te verminderen. Verder moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënten adviseren over het belang van naleving van een geoptimaliseerd achtergrondregime (OBR, *Optimised Background Regimen*) om het risico op virale rebound en mogelijke ontwikkeling van resistentie verder te verminderen.

Als Sunlenca wordt stopgezet, is het essentieel om, indien mogelijk, uiterlijk 28 weken na de laatste injectie van Sunlenca een ander volledig suppressief antiretroviraal regime te starten (zie rubriek 4.4).

Dosering

Starten van de behandeling

Op behandeldag 1 en behandeldag 2 bedraagt de aanbevolen dosis Sunlenca 600 mg per dag oraal ingenomen. Op behandeldag 8 bedraagt de aanbevolen dosis 300 mg oraal ingenomen. Vervolgens, op behandeldag 15, bedraagt de aanbevolen dosis 927 mg toegediend via subcutane injectie.

Orale tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie de SmPC van Sunlenca-tabletten).

Onderhoud van de behandeling

De aanbevolen dosis bedraagt 927 mg Sunlenca toegediend via subcutane injectie eenmaal elke 6 maanden (26 weken) vanaf de datum waarop de laatste injectie (+/- 2 weken) is gegeven.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingsregime voor Sunlenca: doseerschema voor het starten en onderhouden van de behandeling

Tijdstip behandeling	
Dosis Sunlenca: starten van de behandeling	
Dag 1	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 2	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 8	300 mg oraal (1 x 300 mg tablet)
Dag 15	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^a)
Dosis Sunlenca: onderhoud van de behandeling	
Elke 6 maanden (26 weken) ^b +/- 2 weken	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^a)

a Twee injecties, elk op een andere plaats in het abdomen.

b Vanaf de datum van de laatste injectie.

Gemiste dosis

Als er tijdens de onderhoudsperiode meer dan 28 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie en als het klinisch wenselijk is de behandeling met Sunlenca voort te zetten, moet het regime vanaf dag 1 opnieuw worden opgestart (zie tabel 1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] ≥ 15 ml/min) is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk. Sunlenca is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (CrCl < 15 ml/min of die een nierfunctieervangende behandeling ondergaan) (zie rubriek 5.2), daarom moet Sunlenca met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk (Child-Pugh-klasse A of B). Sunlenca is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2), daarom moet Sunlenca met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sunlenca bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Injecties van Sunlenca dienen in het abdomen te worden toegediend (twee injecties, elk op een andere plaats) door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 6.6). Voor instructies voor de bereiding en de toediening, zie “Instructies voor gebruik” in de bijsluiter. De “Instructies voor gebruik” is ook beschikbaar als een kaart in de injectiekit.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals:

- antimycobacteriële middelen: rifampicine
 - anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne
 - kruidengeneesmiddelen: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op resistentie na het stoppen van de behandeling

Om het risico op het ontstaan van virale resistentie zo klein mogelijk te houden wanneer Sunlenca wordt gestaakt, is het van essentieel belang dat, indien mogelijk, uiterlijk 28 weken na de laatste injectie van Sunlenca met een ander volledig suppressief antiretroviraal regime wordt gestart.

Indien virologisch falen wordt vermoed, moet, indien mogelijk, een andere behandeling worden gestart.

Gebruik van andere geneesmiddelen na stopzetting van lenacapavir

Indien het gebruik Sunlenca wordt gestaakt, kunnen restconcentraties lenacapavir gedurende langere tijd in de systemische circulatie van patiënten aanwezig blijven. Deze concentraties kunnen de blootstelling aan andere geneesmiddelen (d.w.z. gevoelige CYP3A-substraten) die binnen 9 maanden na de laatste subcutane dosis van Sunlenca gestart worden, beïnvloeden (zie rubriek 4.5). Van deze concentraties wordt niet verwacht dat ze invloed hebben op de blootstelling aan andere antiretrovirale middelen die na het staken van Sunlenca worden gestart.

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat combinatie antiretrovirale therapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn doorgaans in de eerste weken of maanden na het starten van cART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat Sunlenca of andere antiretrovirale therapie de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog altijd opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie

kunnen ontwikkelen. Patiënten moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die matige inductoren zijn van CYP3A en P-gp (bijv. efavirenz) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige remmers zijn van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), zoals atazanavir/cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van lenacapavir

Lenacapavir is een substraat van CYP3A, P-gp en UGT1A1. Krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals rifampicine, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verlagen. Dit leidt tot een verminderd therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie. Daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Matige inductoren van CYP3A en P-gp, zoals efavirenz, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir ook aanzienlijk verlagen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), zoals atazanavir/cobicistat, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A4 alleen (bijv. voriconazol) of krachtige remmers van CYP3A4 en P-gp samen (bijv. cobicistat) leiden niet tot een klinisch relevante stijging van de blootstelling aan lenacapavir.

Effect van lenacapavir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Lenacapavir is een matige remmer van CYP3A. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sunlenca gelijktijdig wordt toegediend met een gevoelig CYP3A-substraat met een nauwe therapeutische index. Lenacapavir is geen klinisch relevante remmer van P-gp en BCRP en remt OATP niet.

Tabel 2: Interacties tussen Sunlenca en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
<i>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</i>		
Rifampicine ^{a,b,c} (600 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
Rifabutine	<p>Interactie is niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van rifabutine kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.</p>	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenytoïne	<p>Interactie is niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne met lenacapavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine Fenobarbital	<p>Gelijktijdige toediening van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne met lenacapavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.</p>	<p>Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p> <p>Alternatieve anticonvulsiva moeten overwogen worden.</p>
KRUIDENGENEESMIDDELEN:		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Interactie is niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van etravirine, nevirapine of tipranavir/ritonavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ritonavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verhogen.	
Tenofovirafenamide ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Er is geen dosisaanpassing van tenofovirafenamide vereist.
MOEDERKORENDERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van dihydro-ergotamine of ergotamine met Sunlenca.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
FOSFODI-ESTERASE-5 (PDE-5)-REMMERS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van PDE-5-remmers kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gebruik van PDE-5-remmers voor pulmonale arteriële hypertensie: gelijktijdige toediening met tadalafil wordt niet aanbevolen. Gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie: Sildenafil: een startdosis van 25 mg wordt aanbevolen. Vardenafil: niet meer dan 5 mg in een periode van 24 uur. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> • voor gebruik zoals noodzakelijk: niet meer dan 10 mg per 72 uur • voor eenmaal daags gebruik: dosis niet meer dan 2,5 mg
CORTICOSTEROÏDEN (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van corticosteroïden kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gelijktijdige toediening van Sunlenca met corticosteroïden waarvan de blootstelling aanzienlijk toeneemt door CYP3A-remmers kan het risico op het syndroom van Cushing en bijniersuppressie verhogen. Begin met de laagste startdosis en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid wordt gemonitord.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Begin met de laagste startdosis van lovastatine en simvastatine en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid (bijv. myopathie) wordt gemonitord.
Atorvastatine		Er is geen dosisaanpassing van atorvastatine vereist.
Pitavastatine ^{d,i,l} (eenmalige dosis van 2 mg; gelijktijdig of 3 dagen na lenacapavir)	Pitavastatine: AUC:↔ C _{max} :↔	Er is geen dosisaanpassing van pitavastatine en rosuvastatine vereist.
Rosuvastatine ^{d,i,m} (eenmalige dosis van 5 mg)	Rosuvastatine: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	
ANTIARITMICA		
Digoxine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van digoxine kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden en monitoring van de therapeutische concentratie digoxine wordt aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam ^{d,i,n} (eenmalige dosis van 2,5 mg; oraal; gelijktijdige toediening)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van midazolam of triazolam met Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (eenmalige dosis van 2,5 mg; 1 dag na lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van triazolam kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
ANTICOAGULANTIA		
Directe orale anticoagulantia (DOAC's) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van DOAC kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Wegens een mogelijk risico op bloedingen kan de dosis van DOAC moeten worden aangepast. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van de DOAC voor nadere informatie over het gebruik in combinatie met gecombineerde matige CYP3A- en P-gp-remmers.
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg tweemaal daags/200 mg tweemaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Itraconazol Ketoconazol	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan toenemen bij gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol	
H2-ANTAGONISTEN		
Famotidine ^{a,b} (40 mg eenmaal daags, 2 uur voor lenacapavir)	Famotidine: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van famotidine vereist.
ORALE CONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestativa	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van ethinylestradiol en progestativa kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Er is geen dosisaanpassing van ethinylestradiol en progestativa vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
<i>GENDERBEVESTIGENDE HORMONEN</i>		
17β-estradiol Anti-androgenen Progesterone Testosteron	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Er is geen dosisaanpassing van deze genderbevestigende hormonen vereist.

- a In nuchtere toestand.
- b Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 300 mg in een eenmalige dosis van 300 mg oraal toegediend.
- c Beoordeeld als een krachtige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp en UGT.
- d In niet nuchtere toestand.
- e Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer van UGT1A1 en P-gp.
- f Beoordeeld als een matige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp.
- g Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer van P-gp.
- h Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer en inductor van P-gp.
- i Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 600 mg in een eenmalige dosis na een oplaadregime van 600 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen, eenmalige doses van 600 mg lenacapavir werden toegediend met elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel.
- j Beoordeeld als een P-gp-substraat.
- k Tenofovir-alafenamide wordt *in vivo* omgezet tot tenofovir.
- l Beoordeeld als een OATP-substraat.
- m Beoordeeld als een BCRP-substraat.
- n Beoordeeld als een CYP3A-substraat.
- o Belangrijke actieve metabooliet van midazolam.
- p Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A.
- q Dit onderzoek werd uitgevoerd met een oplaaddosis van 400 mg voriconazol tweemaal daags gedurende één dag, gevolgd door een onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lenacapavir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van lenacapavir op de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Sunlenca te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Sunlenca noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

Het is niet bekend of lenacapavir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Na toediening aan ratten tijdens de dracht en de lactatie, werd lenacapavir gedetecteerd in het plasma van rattenjongen die gezoogd werden, zonder effecten op de jongen die gezoogd werden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek toont geen effecten aan van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sunlenca heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij volwassen hiv-patiënten met zeer veel behandelingservaring waren injectieplaatsreacties (ISR's, *Injection Site Reactions*) (63%) en misselijkheid (4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 bevat een lijst van bijwerkingen in tabelvorm. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie ^a	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Niet bekend	immuunrestitutie-ontstekingsyndroom
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	injectieplaatsreacties ^b

a Frequentie op basis van alle patiënten (cohort 1 en 2) in CAPELLA (zie rubriek 5.1).

b Omvat zwelling van injectieplaats, pijn, nodule, erytheem, induratie, pruritus, extravasatie, ongemak, gezwel, hematoom, oedeem en ulcus.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat cART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Lokale injectieplaatsreacties

De meeste patiënten vertoonden ISR's die licht (graad 1, 42%) of matig (graad 2, 18%) van aard waren. Bij 3% van de patiënten trad een ernstige (graad 3) ISR op, die binnen 1 tot 8 dagen verdwenen was. Geen enkele patiënt had een ISR van graad 4. De mediane duur van alle ISR's, nodules en induraties uitgezonderd, bedroeg 6 dagen. De mediane duur van nodules en induraties was respectievelijk 180 en 118 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op klachten en verschijnselen van bijwerkingen gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8). Een behandeling van een overdosis met Sunlenca bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de

klinische toestand van de patiënt. Aangezien lenacapavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant verwijderd wordt door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; andere antivirale middelen, ATC-code: J05AX31

Werkingsmechanisme

Lenacapavir is een meerfasige, selectieve hiv-1-capsideremmer, die rechtstreeks bindt aan het grensvlak tussen de subeenheden van het capsid-eiwit (CA). Lenacapavir remt de hiv-1-replicatie door in te grijpen op meerdere, essentiële stappen van de levenscyclus van het virus, waaronder de capsidegemedieerde nucleaire opname van hiv-1 proviraal DNA (door het blokkeren van de nucleaire importeiwitten die aan de capsid binden), de virusassemblage en het vrijkomen van het virus (door in te grijpen op de werking van Gag/Gag-Pol, met als gevolg verminderde aanmaak van CA-subeenheden), en de vorming van de capsid-kern (door het verstoren van de mate waarin de subeenheden worden verbonden, wat leidt tot misvormde capsiden).

Antivirale werking en *in-vitro*-selectiviteit

De antivirale werking van lenacapavir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMC's), primaire monocyt/macrofagen en CD4⁺-T-lymfocyten. De waarden van 50% effectieve concentratie (EC₅₀) en selectiviteit (CC₅₀/EC₅₀) lagen respectievelijk tussen de 30 tot 190 pM en 140.000 tot > 1.670.000 voor wildtype hiv-1-virus. De eiwit-gecorrigeerde EC₉₅ van lenacapavir was 4 nM (3,87 ng per ml) in de MT-4-T-cel voor wildtype hiv-1-virus.

In een onderzoek naar lenacapavir in combinatie met vertegenwoordigers van de belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers [NRTI's], niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers [NNRTI's], integraseremmers [INSTI's] en proteaseremmers [PI's]) zijn synergistische antivirale effecten waargenomen. Voor deze combinaties is geen antagonisme waargenomen.

Lenacapavir liet antivirale werking in celkweek zien tegen alle hiv-1-groepen (M, N, O), waaronder subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15 tot 25 keer minder actief tegen hiv-2-isolaten in vergelijking met hiv-1.

Resistentie

In celkweek

Hiv-1-varianten met verminderde gevoeligheid voor lenacapavir zijn in celkweek geselecteerd. Bij *in vitro* uitgevoerde resistentieselecties tegen lenacapavir werden 7 mutaties in CA geïdentificeerd: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S en T107N afzonderlijk of in dubbele combinatie. Fenotypische gevoeligheid voor lenacapavir lag in vergelijking met het wildtypevirus 4 tot >3.226 keer lager. Hiv-1-varianten met een >10-voudige vermindering van de gevoeligheid voor lenacapavir in vergelijking met het wildtypevirus vertoonden een verminderd replicatievermogen in primaire humane CD4⁺-T-lymfocyten en macrofagen (respectievelijk 0,03 – 28% en 1,9 – 72% van het wildtypevirus).

In GS-US-200-4625 (“CAPELLA”) voldeed 29% (21/72) van de patiënten met zeer veel behandelingservaring aan de criteria voor resistentie-analyse in week 52 (hiv-1-RNA \geq 50 kopieën/ml bij bevestigd virologisch falen [suboptimale virologische respons in week 4, virologische rebound of viremie bij het laatste bezoek]); deze groep werd getest op lenacapavir-geassocieerde mutaties.

Lenacapavir-geassocieerde capsidemutaties werden vastgesteld bij 11,1% (n = 8) van deze patiënten. Van de patiënten had 8,3% (n = 6) de M66I-CA-mutatie, alleen of in combinatie met andere aan Sunlenca geassocieerde capsidemutaties waaronder N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C en T107A. Bij één patiënt ontstond een K70H-CA-mutatie samen met T107T/N en bij één patiënt ontstond zowel Q67H als K70R in CA.

Fenotypische analyse gaf aan dat de M66I- en K70H-mutaties geassocieerd waren met respectievelijk een gemiddelde 234-voudige en 265-voudige afname in de gevoeligheid voor lenacapavir in vergelijking met het wildtype. Het Q67H + K70R-CA-resistentiepatroon was geassocieerd met een 15-voudige afname van de gevoeligheid voor lenacapavir.

Kruisresistentie

De *in vitro* geteste antivirale werking van lenacapavir werd getest tegen een breed spectrum van hiv-1 *site-directed* mutanten, van patiënten afkomstige hiv-1-isolaten met resistentie tegen de 4 belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (NRTI's, NNRTI's, INSTI's en PI's; n = 58), als ook tegen virussen resistent tegen maturatieremmers (n = 24) en tegen virussen resistent tegen de klasse van fusieremmers (EI, *entry inhibitors*) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc en enfuvirtide; n = 42). Uit deze gegevens bleek dat lenacapavir zijn volledige werkzaamheid behield tegen alle geteste varianten en dat er dus sprake was van een niet-overlappend resistentieprofiel. Bovendien werd de antivirale werking van lenacapavir in patiëntenisolaten niet beïnvloed door de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen van het Gag-gen.

Effecten op het electrocardiogram

In een parallel-design grondig QT/QTc-onderzoek had lenacapavir geen klinisch relevant effect op het QTcF-interval. Bij suprathérapeutische blootstelling aan lenacapavir (9 keer hoger dan de therapeutische blootstelling aan Sunlenca) bedroeg de voorspelde gemiddelde (bovenste 90%-betrouwbaarheidsinterval) toename van het QTcF-interval 2,6 (4,8) msec. Er was geen verband ($p = 0,36$) tussen de waargenomen plasmaconcentraties van lenacapavir en verandering in QTcF.

Klinische gegevens

De werkzaamheid en de veiligheid van Sunlenca bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring met resistentie tegen meerdere geneesmiddelen zijn gebaseerd op de gegevens na 52 weken uit het gedeeltelijk gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicenter onderzoek GS-US-200-4625 ("CAPELLA").

CAPELLA werd uitgevoerd bij 72 patiënten met zeer veel behandelingservaring met tegen meerdere klassen geneesmiddelen resistente hiv-1. Patiënten dienden een viruswaarde van ≥ 400 kopieën/ml te hebben, gedocumenteerde resistentie tegen ten minste twee antiretrovirale geneesmiddelen uit elk van ten minste 3 van de 4 klassen van antiretrovirale geneesmiddelen (NRTI, NNRTI, PI en INSTI) en niet meer dan 2 volledig werkzame antiretrovirale geneesmiddelen uit de 4 klassen van antiretrovirale geneesmiddelen die bij aanvang overbleven wegens resistentie, onverdraagbaarheid, toegang tot het geneesmiddel, contra-indicatie of andere veiligheidsrisico's.

Het onderzoek telde twee cohorten. Patiënten werden opgenomen in het gerandomiseerde cohort (cohort 1, n = 36) indien ze een daling van de hiv-1-RNA-waarde vertoonden van $< 0,5 \log_{10}$ in vergelijking met het screeningbezoek. Patiënten werden opgenomen in het niet-gerandomiseerde cohort (cohort 2, n = 36) indien ze een daling van de hiv-1-RNA-waarde vertoonden van $\geq 0,5 \log_{10}$ in vergelijking met het screeningbezoek of nadat cohort 1 zijn geplande steekproefgrootte had bereikt. Patiënten kregen 600 mg, 600 mg en 300 mg lenacapavir oraal toegediend op respectievelijk dag 1, 2 en 8, gevolgd door 927 mg subcutaan toegediend op dag 15 en vervolgens 927 mg subcutaan toegediend elke 6 maanden (zie rubriek 5.2).

Tijdens de 14 dagen durende functionele monotherapieperiode werden patiënten in cohort 1 volgens een 2:1 verhouding blind gerandomiseerd om lenacapavir of placebo te ontvangen, terwijl ze hun falend regime voortzetten. Na de functionele monotherapieperiode zetten patiënten die waren

behandeld met Sunlenca, de behandeling met Sunlenca voort, in combinatie met een OBR. Patiënten die waren behandeld met placebo tijdens deze periode, startten de behandeling met Sunlenca in combinatie met een OBR.

De meeste patiënten in cohort 1 waren mannen (72%), wit (46%) of zwart (46%) en tussen 24 en 71 jaar oud (gemiddeld [SD]: 52 [11,2] jaar). Bij aanvang bedroegen de mediane viruswaarde en CD4+-celtelling respectievelijk 4,5 log₁₀ kopieën/ml (bereik 2,33 tot 5,40) en 127 cellen/mm³ (bereik 6 tot 827). De meerderheid (53%) van de patiënten had geen volledig werkzame middelen in hun initiële falende regime.

Patiënten in cohort 2 startten met Sunlenca en een OBR op dag 1.

De meeste patiënten in cohort 2 waren mannen (78%), wit (36%), zwart (31%) of Aziatisch (33%) en tussen 23 en 78 jaar oud (gemiddeld [SD]: 48 [13,7] jaar). Bij aanvang bedroegen de mediane viruswaarde en CD4+-celtelling respectievelijk 4,5 log₁₀ kopieën/ml (bereik 1,28 tot 5,70) en 195 cellen/mm³ (bereik 3 tot 1296). In cohort 2 had 31% van de patiënten geen volledig werkzame middelen, 42% had 1 volledig werkzaam middel en 28% had 2 of meer volledig werkzame middelen in hun initiële falende regime.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten in cohort 1 dat een daling van de hiv-1-RNA-waarde bereikte van $\geq 0,5$ log₁₀ kopieën/ml ten opzichte van de waarde bij aanvang aan het eind van de functionele monotherapieperiode. De resultaten van de primaire eindpunanalyse toonde de superioriteit van Sunlenca aan in vergelijking met placebo, zoals blijkt uit tabel 4.

Tabel 4: Percentage patiënten dat een daling van de viruswaarde van $\geq 0,5$ log₁₀ bereikte (cohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Percentage patiënten dat een daling van de viruswaarde van $\geq 0,5$ log₁₀ bereikte	87,5%	16,7%
Behandelingsverschil (95%-BI); p-waarde	70,8% (34,9% tot 90,0%); p < 0,0001	

De resultaten in week 26 en 52 staan weergegeven in tabel 5 en tabel 6.

Tabel 5: Virologische resultaten (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml en < 200 kopieën/ml) in week 26^a en 52^b van Sunlenca plus OBR in het CAPELLA-onderzoek (cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	Week 52
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	81%	83%
Hiv-1-RNA < 200 kopieën/ml	89%	86%
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml^c	19%	14%
Hiv-1-RNA ≥ 200 kopieën/ml^c	11%	11%
Geen virologische gegevens in het week 26- of 52-venster	0	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	0	0
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen ^c en laatste beschikbare waarde voor hiv-1-RNA <50 kopieën/ml of < 200 kopieën/ml	0	3%
Gegevens ontbreken tijdens het venster maar deelnemer gebruikte het onderzoeksgeneesmiddel.	0	0

a Het week 26-venster lag tussen dag 184 en 232 (inbegrepen).

b Het week 52-venster lag tussen dag 324 en 414 (inbegrepen).

c Dit zijn patiënten die respectievelijk ≥ 50 kopieën/ml of ≥ 200 kopieën/ml in het venster van week 26 of 52 hadden; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt wegens gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid en op het moment van stoppen respectievelijk een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml of ≥ 200 kopieën/ml hadden.

- d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
- e Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, *loss to follow-up*, enz.

Tabel 6: Virologische resultaten (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml en < 200 kopieën/ml) per covariabele bij aanvang bij week 26^a en 52^b met Sunlenca in het CAPELLA-onderzoek (cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	Week 52
Viruswaarde in plasma bij aanvang (kopieën/ml)		
≤ 100.000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100.000	57% (4/7)	71% (5/7)
CD4+ bij aanvang (cellen/mm³)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
INSTI-resistentieprofiel bij aanvang		
Met INSTI-resistentie	85% (23/27)	81% (22/27)
Zonder INSTI-resistentie	63% (5/8)	88% (7/8)
Aantal volledig werkzame ARV-middelen in het OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Gebruik van DTG en/of DRV in het OBR		
Met DTG en DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
Met DTG, zonder DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Zonder DTG, met DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Zonder DTG of DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviraal; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integraseremmer; OBR = geoptimaliseerd achtergrondregime

a Het week 26-venster lag tussen dag 184 en 232 (inbegrepen).

b Het week 52-venster lag tussen dag 324 en 414 (inbegrepen).

In cohort 1 in week 26 en 52 bedroeg de gemiddelde verandering van de CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij aanvang 81 cellen/mm³ (bereik: -101 tot 522) en 83 cellen/mm³ (bereik: -194 tot 467).

In cohort 2 bereikte in week 26 81% (29/36) van de patiënten een waarde voor hiv-1-RNA van < 50 kopieën/ml en de gemiddelde verandering in CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij aanvang was 98 cellen/mm³ (bereik: -103 tot 459).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sunlenca in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan lenacapavir (AUC_{tau} , C_{max} en C_{dal}) 29% tot 84% hoger bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring in vergelijking met niet met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen.

Absorptie

Subcutane toediening

Lenacapavir wordt na subcutane toediening volledig geabsorbeerd. Door de langzame afgifte vanaf de plaats van subcutane toediening is het absorptieprofiel van subcutaan toegediend lenacapavir complex met piekplasmaconcentraties die 84 dagen na de toediening optreden.

Orale toediening

Lenacapavir wordt geabsorbeerd na orale toediening met piekplasmaconcentraties die ongeveer 4 uur na toediening van Sunlenca optreden. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lenacapavir is laag (ongeveer 6 tot 10%). Lenacapavir is een substraat van P-gp.

In verhouding tot nuchtere toestand waren de AUC, C_{max} en T_{max} van lenacapavir vergelijkbaar met de waarden na toediening met een vetarme (~400 kcal, 25% vet) of vetrijke (~1000 kcal, 50% vet) maaltijd. Lenacapavir kan oraal worden toegediend met of zonder voedsel.

Farmacokinetische parameters

Gesimuleerde *steady-state* blootstelling aan lenacapavir bij het aanbevolen doseringsregime bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring staat weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Farmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening

Parameter Gemiddelde (% CV) ^a	Dag 1 en 2: 600 mg (oraal), dag 8: 300 mg (oraal), dag 15: 927 mg (SC)		
	Dag 1 tot dag 15	Dag 15 tot het einde van maand 6	Steady-state
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (u•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C_{dal} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variatiecoëfficiënt; SC = subcutaan

a Gesimuleerde blootstelling aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse.

Distributie

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het distributievolume in *steady state* van lenacapavir 976 liter bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring.

Lenacapavir is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 99,8% gebaseerd op *in-vivo*-data).

Biotransformatie

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van radioactief gemerkt lenacapavir aan gezonde proefpersonen werd 76% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces en < 1% in urine.

Onveranderd lenacapavir was het overheersende deel in plasma (69%) en feces (33%). Metabolisering speelde een minder belangrijke rol bij de eliminatie van lenacapavir. Lenacapavir werd gemetaboliseerd via oxidatie, N-dealkylatie, hydrogenatie, amidehydrolyse, glucuronidering, conjugatie met hexosen, conjugatie met pentosen en conjugatie met glutathion; hoofdzakelijk via CYP3A4 en UGT1A1. Geen enkele circulerende metaboliet was verantwoordelijk voor > 10% van geneesmiddel-gerelateerde blootstelling in het plasma.

Eliminatie

De mediane halfwaardetijd na orale en subcutane toediening varieerde respectievelijk van 10 tot 12 dagen en 8 tot 12 weken. Op grond van farmacokinetische populatieanalyse bedroeg de

klaring van lenacapavir 3,62 l/u bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van een enkele dosis lenacapavir bij orale toediening is niet-lineair en minder dan dosisproportioneel in het dosisbereik van 50 tot 1.800 mg.

De farmacokinetiek van een eenmalige dosis lenacapavir bij subcutane toediening (309 mg/ml) is dosisproportioneel in het dosisbereik van 309 tot 927 mg.

Andere speciale patiëntgroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses aan de hand van gegevens uit onderzoeken bij volwassenen, waaronder een beperkt aantal oudere patiënten ($n = 5$; ≥ 65 tot 78 jaar) toonden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling aan lenacapavir aan als gevolg van leeftijd, geslacht, ras/etniciteit of gewicht.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal fase 1-onderzoek bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie was de gemiddelde blootstelling aan lenacapavir (totaal en ongebonden) 1,47 tot 2,84 keer hoger en 2,61 tot 5,03 keer hoger voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max} bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Deze toename wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd op basis van de blootstellingsrespons van lenacapavir. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal onderzoek bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/minuut). Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie was de blootstelling aan lenacapavir toegenomen (respectievelijk 84% en 162% voor AUC_{inf} en C_{max}) bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. De toename werd echter niet als klinisch relevant beschouwd. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen, waaronder patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2). Omdat lenacapavir voor ongeveer 99,8% eiwitgebonden is, wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan lenacapavir zal veranderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Lenacapavir was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

Lenacapavir was niet carcinogeen in een 6 maanden durend onderzoek met rasH2-transgene muizen in doses tot maximaal 300 mg/kg/dosis om de 13 weken, wat leidde tot blootstellingen van ongeveer 60 keer de blootstelling bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis. Een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten is nog lopende.

Bij nakomelingen van ratten- en konijnenmoederdieren die tijdens de dracht met lenacapavir werden behandeld, waren er geen toxicologisch significante effecten op ontwikkelingseindpunten.

Bij ratten werd de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed bij blootstellingen aan lenacapavir tot 8 maal de menselijke blootstelling bij de voor mensen aanbevolen dosis (RHD, *Recommended Human Doses*). Bij ratten en konijnen werd de embryofetale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot respectievelijk 21 en 172 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten werd de pre- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot 7 maal de menselijke blootstelling bij de RHD.

Overdracht van lenacapavir van moederratten naar neonatale ratten is waargenomen in een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek. Het is echter niet bekend of de overdracht gebeurde via de placenta of de moedermelk. Daarom is het niet bekend of lenacapavir naar de placenta kan worden overgedragen of in de moedermelk kan worden uitgescheiden bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol (E1521)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke doos om tegen licht te beschermen. Zodra de oplossing in de injectiespuit is getrokken, moet vanuit microbiologisch oogpunt de injectie onmiddellijk worden toegediend. De chemische en de fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 4 uur bij 25 °C buiten de verpakking.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden en omstandigheden bij gebruik bij de gebruiker.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sunlenca-injectie is verpakt als een injectiekit met:

- 2 heldere glazen injectieflacons, elk met 1,5 ml oplossing voor injectie. De injectieflacons zijn verzegeld met een sluiting van elastomeer-butylrubber en een aluminium verzegeling met flip-offdop;
- 2 adapters voor injectieflacons, 2 wegwerpspuiten, en 2 injectieveilighedsnaalden voor subcutane injectie (22 gauge, 12,7 mm).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Pas een aseptische techniek toe. Inspecteer de oplossing in de injectieflacons visueel op deeltjes en verkleuring vóór toediening. Sunlenca-injectie is een geelbruine oplossing. Gebruik Sunlenca-injectie niet als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat. Zodra de oplossing uit de injectieflacon is getrokken, moeten de subcutane injecties zo spoedig mogelijk worden toegediend.

De onderdelen van de injectiekit zijn voor eenmalig gebruik. De adapter voor de injectieflacons moet gebruikt worden. Voor een volledige dosis zijn twee injecties van 1,5 ml nodig.

Volledige instructies voor gebruik en het hanteren van Sunlenca-injectie zijn opgenomen in de bijsluiter (zie Instructies voor gebruik).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1671/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat lenacapavirnatium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 10 mm x 21 mm met aan de ene kant van de tablet “GSP” en aan de andere kant van de tablet “62L” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sunlenca-tablet, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met een tegen meerdere geneesmiddelen resistente hiv-1-infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen, als orale ladingsdosis vóór toediening van lenacapavir langwerkende injectie (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Alvorens met lenacapavir te starten, moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zorgvuldig patiënten selecteren die met het vereiste injectieschema instemmen en de patiënten adviseren over het belang van naleving van de geplande behandelingsbezoeken om de virale onderdrukking te helpen handhaven en het risico op virale rebound en mogelijke ontwikkeling van resistentie als gevolg van gemiste doses te verminderen. Verder moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënten adviseren over het belang van naleving van een geoptimaliseerd achtergrondregime (OBR, *Optimised Background Regimen*) om het risico op virale rebound en mogelijke ontwikkeling van resistentie verder te verminderen.

Dosering

Om de behandeling met lenacapavir te starten, moeten Sunlenca filmomhulde tabletten worden toegediend als orale ladingsdosis vóór toediening van Sunlenca-injectie.

Starten van de behandeling

Op behandeldag 1 en behandeldag 2 bedraagt de aanbevolen dosis Sunlenca 600 mg per dag oraal ingenomen. Op behandeldag 8 bedraagt de aanbevolen dosis 300 mg oraal ingenomen. Vervolgens, op behandeldag 15, bedraagt de aanbevolen dosis 927 mg toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingsregime voor Sunlenca: start van de behandeling

Tijdstip behandeling	
	Dosis Sunlenca: starten van de behandeling
Dag 1	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 2	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 8	300 mg oraal (1 x 300 mg tablet)
Dag 15	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^a)

a Twee injecties, elk op een andere plaats in het abdomen.

Gemiste dosis

Als de orale dosis van dag 2 (600 mg) wordt gemist met:

- minder dan 6 dagen, moet de patiënt zo spoedig mogelijk 600 mg innemen en 300 mg op dag 8.
- 6 dagen of langer, moet de patiënt zo spoedig mogelijk een dosis van 600 mg innemen en 300 mg op dag 15.

Als de orale dosis van dag 8 (300 mg) wordt gemist met:

- minder dan 6 dagen, moet de patiënt zo spoedig mogelijk 300 mg innemen.
- 6 dagen of langer, moet de patiënt 300 mg innemen op dag 15.

Ongeacht wanneer de orale dosis van dag 2 of dag 8 wordt ingenomen, moet de subcutane injectie op dag 15 worden toegediend, zoals vermeld in tabel 1.

Als de patiënt braakt binnen 3 uur na inname van een orale dosis Sunlenca, moet een extra orale dosis worden ingenomen. Als de patiënt meer dan 3 uur na inname van een orale dosis Sunlenca braakt, dient geen extra orale dosis Sunlenca te worden ingenomen en moet het geplande doseringsregime worden voortgezet.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] ≥ 15 ml/min) is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk. Sunlenca is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (CrCl < 15 ml/min of die een nierfunctie-ervangende behandeling ondergaan) (zie rubriek 5.2), daarom moet Sunlenca met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Sunlenca noodzakelijk (Child-Pugh-klasse A of B). Sunlenca is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2), daarom moet Sunlenca met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sunlenca bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Sunlenca-tabletten moeten oraal met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet gekauwd, geplet of gebroken worden, omdat de effecten op de absorptie van lenacapavir niet zijn bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals:

- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne
- kruidengeneesmiddelen: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

(zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat combinatie antiretrovirale therapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn doorgaans in de eerste weken of maanden na het starten van cART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat Sunlenca of andere antiretrovirale therapie de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog altijd opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Patiënten moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die matige inductoren zijn van CYP3A en P-gp (bijv. efavirenz) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige remmers zijn van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), zoals atazanavir/cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van lenacapavir

Lenacapavir is een substraat van CYP3A, P-gp en UGT1A1. Krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals rifampicine, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verlagen. Dit leidt tot een verminderd therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie. Daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Matige inductoren van CYP3A en P-gp,

zoals efavirenz, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir ook aanzienlijk verlagen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), zoals atazanavir/cobicistat, kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A4 alleen (bijv. voriconazol) of krachtige remmers van CYP3A4 en P-gp samen (bijv. cobicistat) leiden niet tot een klinisch relevante stijging van de blootstelling aan lenacapavir.

Effect van lenacapavir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Lenacapavir is een matige remmer van CYP3A. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sunlenca gelijktijdig wordt toegediend met een gevoelig CYP3A-substraat met een nauwe therapeutische index. Lenacapavir is geen klinisch relevante remmer van P-gp en BCRP en remt OATP niet.

Tabel 2: Interacties tussen Sunlenca en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine ^{a,b,c} (600 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifabutine kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenytoïne	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne met lenacapavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine Fenobarbital		Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Alternatieve anticonvulsiva moeten overwogen worden.
KRUIDENGENEESMIDDELEN:		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirine Nevirapine Tipranavir/ritonavir	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van etravirine, nevirapine of tipranavir/ritonavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg eenmaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ritonavir kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verhogen.	
Tenofovirafenamide ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovirafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Er is geen dosisaanpassing van tenofovirafenamide vereist.
MOEDERKORENDERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van dihydro-ergotamine of ergotamine met Sunlenca.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
FOSFODI-ESTERASE-5 (PDE-5)-REMMERS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van PDE-5-remmers kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gebruik van PDE-5-remmers voor pulmonale arteriële hypertensie: gelijktijdige toediening met tadalafil wordt niet aanbevolen. Gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie: Sildenafil: een startdosis van 25 mg wordt aanbevolen. Vardenafil: niet meer dan 5 mg in een periode van 24 uur. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> • voor gebruik zoals noodzakelijk: niet meer dan 10 mg per 72 uur • voor eenmaal daags gebruik: dosis niet meer dan 2,5 mg
CORTICOSTEROÏDEN (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van corticosteroïden kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gelijktijdige toediening van Sunlenca met corticosteroïden waarvan de blootstelling aanzienlijk toeneemt door CYP3A-remmers kan het risico op het syndroom van Cushing en bijniersuppressie verhogen. Begin met de laagste startdosis en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid wordt gemonitord.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Begin met de laagste startdosis van lovastatine en simvastatine en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid (bijv. myopathie) wordt gemonitord.
Atorvastatine		Er is geen dosisaanpassing van atorvastatine vereist.
Pitavastatine ^{d,i,l} (eenmalige dosis van 2 mg; gelijktijdig of 3 dagen na lenacapavir)	Pitavastatine: AUC:↔ C _{max} :↔	Er is geen dosisaanpassing van pitavastatine en rosuvastatine vereist.
Rosuvastatine ^{d,i,m} (eenmalige dosis van 5 mg)	Rosuvastatine: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
ANTIARITMICA		
Digoxine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van digoxine kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden en monitoring van de therapeutische concentratie digoxine wordt aanbevolen.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam ^{d,i,n} (eenmalige dosis van 2,5 mg; oraal; gelijktijdige toediening)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van midazolam of triazolam met Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (eenmalige dosis van 2,5 mg; 1 dag na lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van triazolam kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
ANTICOAGULANTIA		
Directe orale anticoagulantia (DOAC's) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van DOAC kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Wegens een mogelijk risico op bloedingen kan de dosis van DOAC moeten worden aangepast. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van de DOAC voor nadere informatie over het gebruik in combinatie met gecombineerde matige CYP3A- en P-gp-remmers.
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg tweemaal daags/200 mg tweemaal daags)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Itraconazol Ketoconazol	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan toenemen bij gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol.	
H2-ANTAGONISTEN		
Famotidine ^{a,b} (40 mg eenmaal daags, 2 uur voor lenacapavir)	Famotidine AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van famotidine vereist.
ORALE CONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestati va	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van ethinylestradiol en progestati va kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Er is geen dosisaanpassing van ethinylestradiol en progestati va vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sunlenca
GENDERBEVESTIGENDE HORMONEN		
17β-estradiol Anti-androgenen Progesterone Testosteron	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Er is geen dosisaanpassing van deze genderbevestigende hormonen vereist.

- a In nuchtere toestand.
- b Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 300 mg in een eenmalige dosis van 300 mg oraal toegediend.
- c Beoordeeld als een krachtige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp en UGT.
- d In niet nuchtere toestand.
- e Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer van UGT1A1 en P-gp.
- f Beoordeeld als een matige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp.
- g Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer van P-gp.
- h Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A en een remmer en inductor van P-gp.
- i Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 600 mg in een eenmalige dosis na een oplaadregime van 600 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen, eenmalige doses van 600 mg lenacapavir werden toegediend met elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel.
- j Beoordeeld als een P-gp-substraat.
- k Tenofovir-afafenamide wordt *in vivo* omgezet tot tenofovir.
- l Beoordeeld als een OATP-substraat.
- m Beoordeeld als een BCRP-substraat.
- n Beoordeeld als een CYP3A-substraat.
- o Belangrijke actieve metaboliet van midazolam.
- p Beoordeeld als een krachtige remmer van CYP3A.
- q Dit onderzoek werd uitgevoerd met een oplaaddosis van 400 mg voriconazol tweemaal daags gedurende één dag, gevolgd door een onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lenacapavir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van lenacapavir op de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Sunlenca te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Sunlenca noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

Het is niet bekend of lenacapavir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Na toediening aan ratten tijdens de dracht en de lactatie, werd lenacapavir gedetecteerd in het plasma van rattenjongen die gezoogd werden, zonder effecten op de jongen die gezoogd werden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek toont geen effecten aan van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sunlenca heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking bij volwassen hiv-patiënten met zeer veel behandelingservaring was misselijkheid (4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 bevat een lijst van bijwerkingen in tabelvorm. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie ^a	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Niet bekend	immuunrestitutie-ontstekingsyndroom
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid

a Frequentie op basis van alle patiënten (cohort 1 en 2) in CAPELLA (zie rubriek 5.1).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat cART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op klachten en verschijnselen van bijwerkingen gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8). Een behandeling van een overdosis met Sunlenca bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien lenacapavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant verwijderd wordt door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; andere antivirale middelen, ATC-code: J05AX31

Werkingsmechanisme

Lenacapavir is een meerfasige, selectieve hiv-1-capsideremmer, die rechtstreeks bindt aan het grensvlak tussen de subeenheden van het capsid-eiwit (CA). Lenacapavir remt de hiv-1-replicatie door in te grijpen op meerdere, essentiële stappen van de levenscyclus van het virus, waaronder de capsidegemedieerde nucleaire opname van hiv-1 proviraal DNA (door het blokkeren van de nucleaire importeiwitten die aan de capsid binden), de virusassemblage en het vrijkomen van het virus (door in te grijpen op de werking van Gag/Gag-Pol, met als gevolg verminderde aanmaak van CA-subeenheden), en de vorming van de capsid-kern (door het verstoren van de mate waarin de subeenheden worden verbonden, wat leidt tot misvormde capsiden).

Antivirale werking en *in-vitro*-selectiviteit

De antivirale werking van lenacapavir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC's), primaire monocyt/macrofagen en CD4⁺-T-lymfocyten. De waarden van 50% effectieve concentratie (EC₅₀) en selectiviteit (CC₅₀/EC₅₀) lagen respectievelijk tussen de 30 tot 190 pM en 140.000 tot > 1.670.000 voor wildtype hiv-1-virus. De eiwit-gecorrigeerde EC₉₅ van lenacapavir was 4 nM (3,87 ng per ml) in de MT-4-T-cel lijn voor wildtype hiv-1-virus.

In een onderzoek naar lenacapavir in combinatie met vertegenwoordigers van de belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers [NRTI's], niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers [NNRTI's], integraseremmers [INSTI's] en proteaseremmers [PI's]) zijn synergistische antivirale effecten waargenomen. Voor deze combinaties is geen antagonisme waargenomen.

Lenacapavir liet antivirale werking in celkweken zien tegen alle hiv-1-groepen (M, N, O), waaronder subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15 tot 25 keer minder actief tegen hiv-2-isolaten in vergelijking met hiv-1.

Resistentie

In celkweek

Hiv-1-varianten met verminderde gevoeligheid voor lenacapavir zijn in celkweek geselecteerd. Bij *in vitro* uitgevoerde resistentieselecties tegen lenacapavir werden 7 mutaties in CA geïdentificeerd: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S en T107N afzonderlijk of in dubbele combinatie. Fenotypische gevoeligheid voor lenacapavir lag in vergelijking met het wildtypevirus 4 tot >3.226 keer lager. Hiv-1-varianten met een >10-voudige vermindering van de gevoeligheid voor lenacapavir in vergelijking met het wildtypevirus vertoonden een verminderd replicatievermogen in primaire humane CD4⁺-T-lymfocyten en macrofagen (respectievelijk 0,03 – 28% en 1,9 – 72% van het wildtypevirus).

In GS-US-200-4625 (“CAPELLA”) voldeed 29% (21/72) van de patiënten met zeer veel behandelingservaring aan de criteria voor resistentie-analyse in week 52 (hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml bij bevestigd virologisch falen [suboptimale virologische respons in week 4, virologische rebound of viremie bij het laatste bezoek]); deze groep werd getest op lenacapavir-geassocieerde mutaties. Lenacapavir-geassocieerde capsidemutaties werden vastgesteld bij 11,1% (n = 8) van deze patiënten. Van de patiënten had 8,3% (n = 6) de M66I-CA-mutatie, alleen of in combinatie met andere aan Sunlenca geassocieerde capsidemutaties waaronder N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C en T107A. Bij één patiënt ontstond een K70H-CA-mutatie samen met T107T/N en bij één patiënt ontstond zowel Q67H als K70R in CA.

Fenotypische analyse gaf aan dat de M66I- en K70H-mutaties geassocieerd waren met respectievelijk een gemiddelde 234-voudige en 265-voudige afname in de gevoeligheid voor lenacapavir in vergelijking met het wildtype. Het Q67H + K70R-CA-resistentiepatroon was geassocieerd met een 15-voudige afname van de gevoeligheid voor lenacapavir.

Kruisresistentie

De *in vitro* geteste antivirale werking van lenacapavir werd getest tegen een breed spectrum van hiv-1 *site-directed* mutanten, van patiënten afkomstige hiv-1-isolaten met resistentie tegen de 4 belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (NRTI's, NNRTI's, INSTI's en PI's; n = 58), als ook tegen virussen resistent tegen maturatieremmers (n = 24) en tegen virussen resistent tegen de klasse van fusieremmers (EI, *entry inhibitors*) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc en enfuvirtide; n = 42). Uit deze gegevens bleek dat lenacapavir zijn volledige werkzaamheid behield tegen alle geteste varianten en dat er dus sprake was van een niet-overlappend resistentieprofiel. Bovendien werd de antivirale werking van lenacapavir in patiëntenisolaten niet beïnvloed door de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen van het Gag-gen.

Effecten op het electrocardiogram

In een parallel-design grondig QT/QTc-onderzoek had lenacapavir geen klinisch relevant effect op het QTcF-interval. Bij suprathérapeutische blootstelling aan lenacapavir (9 keer hoger dan de therapeutische blootstelling aan Sunlenca) bedroeg de voorspelde gemiddelde (bovenste 90%-betrouwbaarheidsinterval) toename van het QTcF-interval 2,6 (4,8) msec. Er was geen verband ($p = 0,36$) tussen de waargenomen plasmaconcentraties van lenacapavir en de verandering in QTcF.

Klinische gegevens

De werkzaamheid en de veiligheid van Sunlenca bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring met resistentie tegen meerdere geneesmiddelen zijn gebaseerd op de gegevens na 52 weken uit het gedeeltelijk gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicenter onderzoek GS-US-200-4625 ("CAPELLA").

CAPELLA werd uitgevoerd bij 72 patiënten met zeer veel behandelingservaring met tegen meerdere klassen geneesmiddelen resistente hiv-1. Patiënten dienden een viruswaarde van ≥ 400 kopieën/ml te hebben, gedocumenteerde resistentie tegen ten minste twee antiretrovirale geneesmiddelen uit elk van ten minste 3 van de 4 klassen van antiretrovirale geneesmiddelen (NRTI, NNRTI, PI en INSTI) en niet meer dan 2 volledig werkzame antiretrovirale geneesmiddelen uit de 4 klassen van antiretrovirale geneesmiddelen die bij aanvang overbleven wegens resistentie, onverdraagbaarheid, toegang tot het geneesmiddel, contra-indicatie of andere veiligheidsrisico's.

Het onderzoek telde twee cohorten. Patiënten werden opgenomen in het gerandomiseerde cohort (cohort 1, n = 36) indien ze een daling van de hiv-1-RNA-waarde vertoonden van $< 0,5 \log_{10}$ in vergelijking met het screeningbezoek. Patiënten werden opgenomen in het niet-gerandomiseerde cohort (cohort 2, n = 36) indien ze een daling van de hiv-1-RNA-waarde vertoonden van $\geq 0,5 \log_{10}$ in vergelijking met het screeningbezoek of nadat cohort 1 zijn geplande steekproefgrootte had bereikt. Patiënten kregen 600 mg, 600 mg en 300 mg lenacapavir oraal toegediend op respectievelijk dag 1, 2 en 8, gevolgd door 927 mg subcutaan toegediend op dag 15 en vervolgens 927 mg subcutaan toegediend elke 6 maanden (zie rubriek 5.2).

Tijdens de 14 dagen durende functionele monotherapieperiode werden patiënten in cohort 1 volgens een 2:1 verhouding blind gerandomiseerd om lenacapavir of placebo te ontvangen, terwijl ze hun falend regime voortzetten. Na de functionele monotherapieperiode zetten patiënten die waren behandeld met Sunlenca, de behandeling met Sunlenca voort, in combinatie met een OBR. Patiënten die waren behandeld met placebo tijdens deze periode, startten de behandeling met Sunlenca in combinatie met een OBR.

De meeste patiënten in cohort 1 waren mannen (72%), wit (46%) of zwart (46%) en tussen 24 en 71 jaar oud (gemiddeld [SD]: 52 [11,2] jaar). Bij aanvang bedroegen de mediane viruswaarde en CD4+-celtelling respectievelijk $4,5 \log_{10}$ kopieën/ml (bereik 2,33 tot 5,40) en 127 cellen/mm³ (bereik 6 tot 827). De meerderheid (53%) van de patiënten had geen volledig werkzame middelen in hun initiële falende regime.

Patiënten in cohort 2 startten met Sunlenca en een OBR op dag 1.

De meeste patiënten in cohort 2 waren mannen (78%), wit (36%), zwart (31%) of Aziatisch (33%) en tussen 23 en 78 jaar oud (gemiddeld [SD]: 48 [13,7] jaar). Bij aanvang bedroegen de mediane viruswaarde en CD4⁺-celtelling respectievelijk 4,5 log₁₀ kopieën/ml (bereik 1,28 tot 5,70) en 195 cellen/mm³ (bereik 3 tot 1296). In cohort 2 had 31% van de patiënten geen volledig werkzame middelen, 42% had 1 volledig werkzaam middel en 28% had 2 of meer volledig werkzame middelen in hun initiële falende regime.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten in cohort 1 dat een daling van de hiv-1-RNA-waarde bereikte van $\geq 0,5$ log₁₀ kopieën/ml ten opzichte van de waarde bij aanvang aan het eind van de functionele monotherapieperiode. De resultaten van de primaire eindpuntnalyse toonde de superioriteit van Sunlenca aan in vergelijking met placebo, zoals blijkt uit tabel 4.

Tabel 4: Percentage patiënten dat een daling van de viruswaarde van $\geq 0,5$ log₁₀ bereikte (cohort 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Percentage patiënten dat een daling van de viruswaarde van $\geq 0,5$ log₁₀ bereikte	87,5%	16,7%
Behandelingsverschil (95%-BI); p-waarde	70,8% (34,9% tot 90,0%); p < 0,0001	

De resultaten in week 26 en 52 staan weergegeven in tabel 5 en tabel 6.

Tabel 5: Virologische resultaten (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml en < 200 kopieën/ml) in week 26^a en 52^b van Sunlenca plus OBR in het CAPELLA-onderzoek (cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	Week 52
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	81%	83%
Hiv-1-RNA < 200 kopieën/ml	89%	86%
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml^c	19%	14%
Hiv-1-RNA ≥ 200 kopieën/ml^c	11%	11%
Geen virologische gegevens in het week 26 of 52-venster	0	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	0	0
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen ^e en laatste beschikbare waarde voor hiv-1-RNA <50 kopieën/ml of < 200 kopieën/ml	0	3%
Gegevens ontbreken tijdens het venster maar deelnemer gebruikte het onderzoeksgeneesmiddel.	0	0

a Het week 26-venster lag tussen dag 184 en 232 (inbegrepen).

b Het week 52-venster lag tussen dag 324 en 414 (inbegrepen).

c Dit zijn patiënten die respectievelijk ≥ 50 kopieën/ml of ≥ 200 kopieën/ml in het venster van week 26 of 52 hadden; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt wegens gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid en op het moment van stoppen respectievelijk een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml of ≥ 200 kopieën/ml hadden.

d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

e Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, *loss to follow-up*, enz.

Tabel 6: Virologische resultaten (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml en < 200 kopieën/ml) per covariabele bij aanvang bij week 26^a en 52^b met Sunlenca in het CAPELLA-onderzoek (cohort 1)

	Sunlenca plus OBR (n = 36)	
	Week 26	Week 52
Viruswaarde in plasma bij aanvang (kopieën/ml)		
≤ 100.000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100.000	57% (4/7)	71% (5/7)
CD4+ bij aanvang (cellen/mm³)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
INSTI-resistentieprofiel bij aanvang		
Met INSTI-resistentie	85% (23/27)	81% (22/27)
Zonder INSTI-resistentie	63% (5/8)	88% (7/8)
Aantal volledig werkzame ARV middelen in het OBR		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)
Gebruik van DTG en/of DRV in het OBR		
Met DTG en DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
Met DTG, zonder DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Zonder DTG, met DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Zonder DTG of DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviraal; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integraseremmer; OBR = geoptimaliseerd achtergrondregime

a Het week 26-venster lag tussen dag 184 en 232 (inbegrepen).

b Het week 52-venster lag tussen dag 324 en 414 (inbegrepen).

In cohort 1 in week 26 en 52 bedroeg de gemiddelde verandering van de CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij aanvang 81 cellen/mm³ (bereik: -101 tot 522) en 83 cellen/mm³ (bereik: -194 tot 467).

In cohort 2 bereikte in week 26 81% (29/36) van de patiënten een waarde voor hiv-1-RNA van < 50 kopieën/ml en de gemiddelde verandering in CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij aanvang was 98 cellen/mm³ (bereik: -103 tot 459).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sunlenca in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan lenacapavir (AUC_{tau} , C_{max} en C_{dal}) 29% tot 84% hoger bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring in vergelijking met niet met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen.

Absorptie

Orale toediening

Lenacapavir wordt geabsorbeerd na orale toediening met piekplasmaconcentraties die ongeveer 4 uur na toediening van Sunlenca optreden. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lenacapavir is laag (ongeveer 6 tot 10%). Lenacapavir is een substraat van P-gp.

In verhouding tot nuchtere toestand waren de AUC, C_{max} en T_{max} van lenacapavir vergelijkbaar met de waarden na toediening met een vetarme (~400 kcal, 25% vet) of vetrijke (~1000 kcal, 50% vet) maaltijd. Lenacapavir kan oraal worden toegediend met of zonder voedsel.

Subcutane toediening

Lenacapavir wordt na subcutane toediening volledig geabsorbeerd. Door de langzame afgifte vanaf de plaats van subcutane toediening is het absorptieprofiel van subcutaan toegediend lenacapavir complex met piekplasmaconcentraties die 84 dagen na de toediening optreden.

Farmacokinetische parameters

Gesimuleerde *steady-state* blootstelling aan lenacapavir bij het aanbevolen doseringsregime bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring staat weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Farmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening

Parameter Gemiddelde (% CV) ^a	Dag 1 en 2: 600 mg (oraal), dag 8: 300 mg (oraal), dag 15: 927 mg (SC)		
	Dag 1 tot dag 15	Dag 15 tot het einde van maand 6	Steady-state
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (u•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C _{dal} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variatiecoëfficiënt; SC = subcutaan

a Gesimuleerde blootstelling aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse.

Distributie

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het distributievolume in *steady state* van lenacapavir 976 liter bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring.

Lenacapavir is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 99,8% gebaseerd op *in-vivo*-data).

Biotransformatie

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van radioactief gemerkt lenacapavir aan gezonde proefpersonen werd 76% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces en < 1% in urine. Onveranderd lenacapavir was het overheersende deel in plasma (69%) en feces (33%). Metabolisering speelde een minder belangrijke rol bij de eliminatie van lenacapavir. Lenacapavir werd gemetaboliseerd via oxidatie, N-dealkylatie, hydrogenatie, amidehydrolyse, glucuronidering, conjugatie met hexosen, conjugatie met pentosen en conjugatie met glutathion; hoofdzakelijk via CYP3A4 en UGT1A1. Geen enkele circulerende metaboliet was verantwoordelijk voor > 10% van geneesmiddel-gerelateerde blootstelling in het plasma.

Eliminatie

De mediane halfwaardetijd na orale en subcutane toediening varieerde respectievelijk van 10 tot 12 dagen en 8 tot 12 weken. Op grond van farmacokinetische populatieanalyse bedroeg de klaring van lenacapavir 3,62 l/u bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met zeer veel behandelingservaring.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van een enkele dosis lenacapavir bij orale toediening is niet-lineair en minder dan dosisproportioneel in het dosisbereik van 50 tot 1.800 mg.

De farmacokinetiek van een eenmalige dosis lenacapavir bij subcutane toediening (309 mg/ml) is dosisproportioneel in het dosisbereik van 309 tot 927 mg.

Andere speciale patiëntgroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses aan de hand van gegevens uit onderzoeken bij volwassenen, waaronder een beperkt aantal oudere patiënten ($n = 5$; ≥ 65 tot 78 jaar), toonden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling aan lenacapavir aan als gevolg van leeftijd, geslacht, ras/etniciteit of gewicht.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal fase-1 onderzoek bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie was de gemiddelde blootstelling aan lenacapavir (totaal en ongebonden) 1,47 tot 2,84 keer hoger en 2,61 tot 5,03 keer hoger voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max} bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Deze toename wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd op basis van de blootstellingsrespons van lenacapavir. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal onderzoek bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/minuut). Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie was de blootstelling aan lenacapavir toegenomen (respectievelijk 84% en 162% voor AUC_{inf} en C_{max}) bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. De toename werd echter niet als klinisch relevant beschouwd. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen, waaronder patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2). Omdat lenacapavir voor ongeveer 99,8% eiwitgebonden is, wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan lenacapavir zal veranderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Lenacapavir was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

Lenacapavir was niet carcinogeen in een 6 maanden durend onderzoek met rasH2-transgene muizen in doses tot maximaal 300 mg/kg/dosis om de 13 weken, wat leidde tot blootstellingen van ongeveer 60 keer de blootstelling bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis. Een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten is nog lopende.

Bij nakomelingen van ratten- en konijnenmoederdieren die tijdens de dracht met lenacapavir werden behandeld, waren er geen toxicologisch significante effecten op ontwikkelingseindpunten.

Bij ratten werd de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed bij blootstellingen aan lenacapavir tot 8 maal de menselijke blootstelling bij de voor mensen aanbevolen dosis (RHD, *Recommended Human Doses*). Bij ratten en konijnen werd de embryofoetale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot respectievelijk 21 en 172 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten werd de pre- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot 7 maal de menselijke blootstelling bij de RHD.

Overdracht van lenacapavir van moederratten naar neonatale ratten is waargenomen in een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek. Het is echter niet bekend of de overdracht gebeurde via de

placenta of de moedermelk. Daarom is het niet bekend of lenacapavir naar de placenta kan worden overgedragen of in de moedermelk kan worden uitgescheiden bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose-natrium (E468)
Copovidon
Magnesiumstearaat (E572)
Poloxameer

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sunlenca-tabletten zijn verpakt in een kindveilige doorzichtige blisterverpakking van PVC/aluminium/blisterkaart. De blisterverpakking bevat silicagel droogmiddel in een flexibel gelamineerd zakje. Verpakkingsgrootte van 5 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1671/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (OPLOSSING VOOR INJECTIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met een enkele dosis bevat lenacapavirnatrium, overeenkomend met 463,5 mg lenacapavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De injectieflacon bevat ook macrogol (E1521) en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 injectieflacons met een enkele dosis
2 adapters voor de injectieflacon
2 injectiespuiten
2 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1671/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON (OPLOSSING VOOR INJECTIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KAART MET INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK (OPLOSSING VOOR INJECTIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

463,5 mg/1,5 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

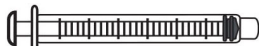
INJECTIEFLACON x2



ADAPTER VOOR DE INJECTIEFLACON x2



INJECTIESPUIT x2



INJECTIENAALD x2



OPMERKING: de onderdelen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

OPGELET!

- Voor een volledige dosis zijn **TWEE injecties van 1,5 ml** nodig.
- De **ADAPTER VOOR DE INJECTIEFLACON** moet gebruikt worden.

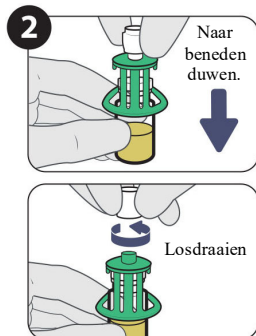
Verzeker u ervan dat:

- De injectieflacon een **geelbruine oplossing zonder deeltjes** bevat.
- De inhoud **niet is beschadigd**.
- De **uiterste houdbaarheidsdatum** van het product **niet is overschreden**.

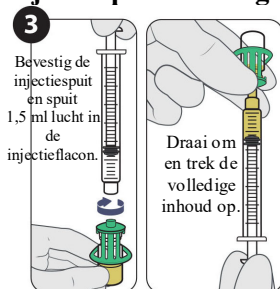
Klaarmaken van de injectieflacon.



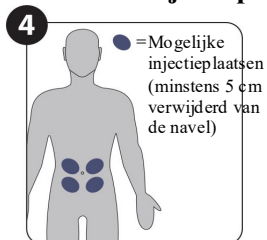
Klaarmaken van de adapter voor de injectieflacon.



Injectiespuit bevestigen en vullen.



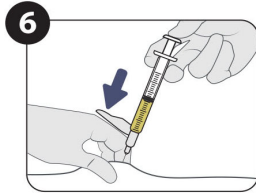
Bereid een injectieplaats voor op het abdomen van de patiënt.



Bevestig de injectienaald en stel in tot 1,5 ml.



Injecteer 1,5 ml Sunlenca subcutaan.



Dien de 2e injectie toe.



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS EN ZAKJE (FILMOMHULDE TABLETTEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 300 mg filmomhulde tabletten
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lenacapavirnatium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

5 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

Afscheuren of knippen met een schaar op de stippellijn. [Alleen zakje]

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1671/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sunlenca [Alleen doos]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen doos]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN
[Alleen doos]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (blisterverpakking met 5 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunlenca 300 mg filmomhulde tabletten
lenacapavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Dag 1 Neem twee tabletten in
Datum: / /
Dag 2 Neem twee tabletten in
Datum: / /
Dag 8 Neem één tablet in
Datum: / /

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie lenacapavir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sunlenca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sunlenca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sunlenca bevat de werkzame stof lenacapavir. Dit is een antiretroviraal geneesmiddel dat bekend staat als een capsideremmer.

Sunlenca is een langwerkend geneesmiddel en **wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen** voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv), het virus dat verworven immuundeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het hiv-virus bij volwassenen met beperkte behandelingsopties (bijvoorbeeld wanneer andere antiretrovirale middelen onvoldoende werkzaam of niet geschikt zijn).

Behandeling met Sunlenca in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen verlaagt de hoeveelheid hiv in uw lichaam. Dit verbetert de werking van uw immuunsysteem (de natuurlijke afweer van uw lichaam) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met hiv-infectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen:
 - **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
 - **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulsten (epileptische aanvallen) te voorkomen
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is, **mag u Sunlenca niet krijgen en vertel het onmiddellijk aan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Neem contact op met uw arts of apotheker als u ooit een ernstige leverziekte heeft gehad of als uit onderzoek problemen met uw lever zijn gebleken.** Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met Sunlenca moet worden behandeld.

Terwijl u Sunlenca gebruikt

Let nadat u bent begonnen met het gebruik van Sunlenca op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie.**

→ **Als u een van deze klachten opmerkt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.** Voor meer informatie, zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*.

Reguliere afspraken zijn belangrijk

Het is belangrijk dat u **uw geplande afspraken nakomt** om uw Sunlenca-injectie te ontvangen om uw hiv-infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte verslechtert. Neem contact op met uw arts als u overweegt met de behandeling te stoppen. Als u uw injectie met Sunlenca te laat krijgt of als u stopt met Sunlenca, zult u andere geneesmiddelen moeten gebruiken om uw hiv-infectie te behandelen en om het risico op virale resistentie te verkleinen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Sunlenca bij patiënten tot 18 jaar is nog niet onderzocht, het is dus niet bekend hoe veilig en werkzaam het geneesmiddel is in die leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sunlenca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wisselwerkingen van Sunlenca met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Hierdoor kan het zijn dat Sunlenca of andere geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Sunlenca mag gebruiken:

- **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
- **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulsten (epileptische aanvallen) te voorkomen
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **mag u geen injectie van Sunlenca krijgen en moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen.**

Neem vooral contact op met uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- antibiotica, die de volgende stof bevatten:
 - rifabutine
- anticonvulsiva, gebruikt om epilepsie te behandelen en om insulten (toevallen) te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - oxcarbazepine of fenobarbital
- geneesmiddelen om hiv te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir of etravirine
- geneesmiddelen om migrainehoofdpijn te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dihydro-ergotamine of ergotamine
- geneesmiddelen om impotentie en pulmonale hypertensie (verhoogde bloeddruk van de longslagaderen) te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - sildenafil of tadalafil
- geneesmiddelen om impotentie te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - vardenafil
- corticosteroiden (ook wel “steroiden” genoemd), via de mond ingenomen of via injectie toegediend, gebruikt om allergieën, inflammatoire darmziekte en andere verschillende ziekten waarbij ontstekingen in uw lichaam optreden te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dexamethason of hydrocortison/cortison
- geneesmiddelen gebruikt voor het verlagen van cholesterol, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - lovastatine of simvastatine
- antiaritmica gebruikt om hartproblemen te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - digoxine
- geneesmiddelen om u te helpen slapen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - midazolam of triazolam.
- antistollingsmiddelen, gebruikt om bloedpropen te behandelen en te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rivaroxaban, dabigatran of edoxaban

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze geneesmiddelen gebruikt** of als u tijdens de behandeling met Sunlenca een van deze geneesmiddelen gaat gebruiken. Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Sunlenca is een langwerkend geneesmiddel. Als u na overleg met uw arts besluit met uw behandeling te stoppen of over te stappen naar een andere behandeling, moet u weten dat kleine hoeveelheden lenacapavir (de werkzame stof in Sunlenca) nog vele maanden na uw laatste injectie in uw lichaam aanwezig kunnen blijven. Deze kleine resterende hoeveelheden zouden andere antiretrovirale geneesmiddelen die u gebruikt om uw infectie met hiv te behandelen, niet mogen beïnvloeden. Sommige andere geneesmiddelen kunnen echter wel beïnvloed worden door de kleine hoeveelheden lenacapavir in uw lichaam als u ze gaat gebruiken binnen 9 maanden na uw laatste injectie met Sunlenca. U moet met uw arts overleggen of u dergelijke geneesmiddelen veilig kunt gebruiken nadat u stopt met de behandeling met Sunlenca.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uit voorzorg moet u het gebruik van Sunlenca tijdens de zwangerschap vermijden, tenzij uw arts u anders adviseert.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sunlenca zal naar verwachting geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Sunlenca bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Sunlenca wordt **gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen** om infecties met hiv te behandelen. Uw arts zal u adviseren welke andere geneesmiddelen u moet gebruiken om uw infectie met hiv te behandelen, en wanneer u ze moet gebruiken.

Uw behandeling met Sunlenca start met tabletten die u via de mond inneemt, gevolgd door injecties, toegediend door uw arts of verpleegkundige, zoals hieronder beschreven.

Neem contact op met uw arts voordat u de tabletten gebruikt. U wordt geadviseerd over wanneer u met uw tabletten moet beginnen en wanneer uw afspraak voor de eerste injecties gepland is.

Dag 1 van de behandeling:

- Twee tabletten die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 2 van de behandeling:

- Twee tabletten die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 8 van de behandeling:

- Eén tablet die wordt ingenomen via de mond. De tablet kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 15 van de behandeling:

- Twee injecties in uw abdomen (buik) die tegelijkertijd worden toegediend door uw arts of verpleegkundige.

Elke 6 maanden:

- Twee injecties in uw buik die tegelijkertijd worden toegediend door uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Uw arts of een verpleegkundige dient u dit geneesmiddel toe, het is dus onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u zich zorgen maakt, bespreek dat dan met de arts of verpleegkundige.

Als u een Sunlenca-injectie overslaat

- Het is belangrijk dat u **elke 6 maanden uw geplande afspraken bijwoont** om uw Sunlenca-injectie te ontvangen. Dit zal helpen om uw hiv-infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte verslechtert.
- Als u denkt dat u niet naar uw afspraak voor injecties kunt komen, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts om uw behandelingsmogelijkheden te bespreken.

In geval dat u tabletten overslaat of moet overgeven, raadpleeg dan de bijsluiter van Sunlenca-tabletten.

Als u stopt met de behandeling met Sunlenca

Stop niet met de behandeling met Sunlenca zonder met uw arts te overleggen. Zet de behandeling met Sunlenca-injecties voort zo lang als uw arts u dat aanbeveelt. Het stoppen met Sunlenca kan een ernstige invloed hebben op de werking van toekomstige behandelingen van hiv.

→ **Neem contact op met uw arts als u geen Sunlenca-injecties meer wenst te krijgen.**

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: vertel het onmiddellijk aan een arts

- **Tekenen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (aids) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze klachten het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is te reageren op infecties die er mogelijk, zonder duidelijke klachten, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen**, dat is als het immuunsysteem gezond lichaamswefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent gestart met geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op klachten van een infectie of andere klachten, zoals:
 - spierzwakte
 - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
 - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit.

→ Als u een van deze klachten van ontsteking of infectie opmerkt, **vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- **Reacties op de plaats waar Sunlenca wordt geïnjecteerd**
Klachten zijn onder andere:
 - pijn en ongemak
 - een harde bult of knobbel
 - ontstekingsreactie zoals roodheid, jeuk en zwelling

Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- **misselijkheid**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is lenacapavir. Elke injectieflacon met een enkele dosis bevat 463,5 mg lenacapavir.

De andere stoffen in dit middel zijn macrogol (E1521) en water voor injectie.

Hoe ziet Sunlenca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sunlenca-oplossing voor injectie (injectie) is een heldere, geelbruine oplossing zonder zichtbare deeltjes. Sunlenca wordt geleverd in twee glazen injectieflacons met elk 1,5 ml oplossing voor injectie. Deze injectieflacons maken deel uit van een injectiekit die ook 2 adapters voor de injectieflacon bevat (een apparaatje waarmee uw arts of verpleegkundige Sunlenca uit de injectieflacon kan halen), 2 wegwerpspuiten en 2 injectienaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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



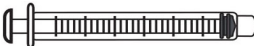

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik - Sunlenca 464 mg oplossing voor injectie

Uw verpakking bevat

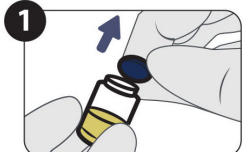

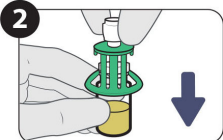

2 injectieflacons	
2 adapters voor de injectieflacon	
2 injectiespuiten	
2 injectienaalden	

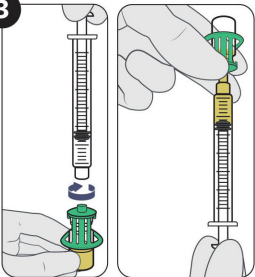
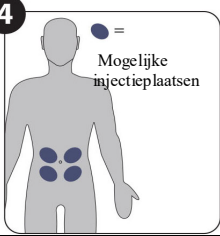

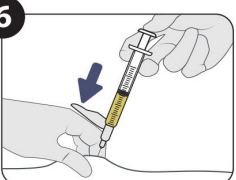
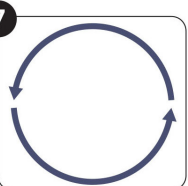
Alle onderdelen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik.

Voor een volledige dosis zijn **twee injecties van 1,5 ml** nodig. De **adapter voor de injectieflacon** moet gebruikt worden.

Verzeker u ervan dat:

- De injectieflacon een **geelbruine oplossing zonder deeltjes** bevat.
- De inhoud **niet is beschadigd**.
- De **uiterste houdbaarheidsdatum** van het product **niet is overschreden**.

1. Klaarmaken van de injectieflacon.	
	Verwijder de dop.
	Reinig de stop van de injectieflacon met een alcoholdoekje.
2. Klaarmaken van de adapter voor de injectieflacon.	
	Naar beneden duwen.
	Losdraaien.

<p>3. Injectiespuit bevestigen en vullen.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevestig de injectiespuit en spuit 1,5 ml lucht in de injectieflacon. • Draai om en trek de volledige inhoud op.
<p>4. Bereid een injectieplaats voor op het abdomen van de patiënt.</p> 	<p>Mogelijke injectieplaatsen (minstens 5 cm verwijderd van de navel).</p>
<p>5. Sluit de injectiespuit aan op de naald.</p> 	<p>Bevestig de injectienaald en stel in tot 1,5 ml.</p>
<p>6. Injecteer de dosis.</p> 	<p>Injecteer 1,5 ml Sunlenca subcutaan.</p>
<p>7. Dien de 2e injectie toe.</p> 	<p>Herhaal deze stappen voor het toedienen van de 2e injectie op een andere injectieplaats.</p>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sunlenca 300 mg filmomhulde tabletten lenacapavir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sunlenca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sunlenca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sunlenca bevat de werkzame stof lenacapavir. Dit is een antiretroviraal geneesmiddel dat bekend staat als een capsideremmer.

Sunlenca wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv), het virus dat verworven immuundeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het hiv-virus bij volwassenen met beperkte behandelingsopties (bijvoorbeeld wanneer andere antiretrovirale middelen onvoldoende werkzaam of niet geschikt zijn).

Behandeling met Sunlenca in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen verlaagt de hoeveelheid hiv in uw lichaam. Dit verbetert de werking van uw immuunsysteem (de natuurlijke afweer van uw lichaam) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met hiv-infectie.

Uw arts zal u adviseren om Sunlenca-tabletten in te nemen voordat u voor de eerste keer Sunlenca-injecties krijgt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen:
 - **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
 - **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulpen (epileptische aanvallen) te voorkomen
 - **sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)**, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is, **neem Sunlenca dan niet in en vertel het onmiddellijk aan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- **Neem contact op met uw arts of apotheker als u ooit een ernstige leverziekte heeft gehad of als uit onderzoek problemen met uw lever zijn gebleken.** Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met Sunlenca moet worden behandeld.

Terwijl u Sunlenca gebruikt

Let nadat u bent begonnen met het gebruik van Sunlenca op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie.**

→ **Als u een van deze klachten opmerkt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.** Voor meer informatie, zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Sunlenca bij patiënten tot 18 jaar is nog niet onderzocht, het is dus niet bekend hoe veilig en werkzaam het geneesmiddel is in die leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sunlenca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wisselwerkingen van Sunlenca met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Hierdoor kan het zijn dat Sunlenca of andere geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Sunlenca mag gebruiken:

- **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
- **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulpen (epileptische aanvallen) te voorkomen
- **sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)**, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **neem Sunlenca dan niet in en vertel het onmiddellijk aan uw arts.**

Neem vooral contact op met uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- antibiotica, die de volgende stof bevatten:
 - rifabutine

- anticonvulsiva, gebruikt om epilepsie te behandelen en om insulten (toevallen) te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - oxcarbazepine of fenobarbital
- geneesmiddelen om hiv te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir of etravirine
- geneesmiddelen om migrainehoofdpijn te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dihydro-ergotamine of ergotamine
- geneesmiddelen om impotentie en pulmonale hypertensie (verhoogde bloeddruk van de longslagaderen) te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - sildenafil of tadalafil
- geneesmiddelen om impotentie te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - vardenafil
- corticosteroiden (ook wel “steroiden” genoemd), via de mond ingenomen of via injectie toegediend, gebruikt om allergieën, inflammatoire darmziekte en andere verschillende ziekten waarbij ontstekingen in uw lichaam optreden te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dexamethason of hydrocortison/cortison
- geneesmiddelen gebruikt voor het verlagen van cholesterol, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - lovastatine of simvastatine
- antiaritmica gebruikt om hartproblemen te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - digoxine
- geneesmiddelen om u te helpen slapen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - midazolam of triazolam.
- antistollingsmiddelen, gebruikt om bloedproppen te behandelen en te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rivaroxaban, dabigatran of edoxaban

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze geneesmiddelen gebruikt** of als u tijdens de behandeling met Sunlenca een van deze geneesmiddelen gaat gebruiken. Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uit voorzorg moet u het gebruik van Sunlenca tijdens de zwangerschap vermijden, tenzij uw arts u anders adviseert.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sunlenca zal naar verwachting geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Sunlenca bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Sunlenca wordt **gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen** om infecties met hiv te behandelen. Uw arts zal u adviseren welke andere geneesmiddelen u moet gebruiken om uw infectie met hiv te behandelen, en wanneer u ze moet gebruiken.

Uw behandeling met Sunlenca start met tabletten die u via de mond inneemt, gevolgd door injecties, toegediend door uw arts of verpleegkundige, zoals hieronder beschreven.

Neem contact op met uw arts voordat u de tabletten gebruikt. U wordt geadviseerd over wanneer u met uw tabletten moet beginnen en wanneer uw afspraak voor de eerste injecties gepland is.

Dag 1 van de behandeling:

- Twee tabletten die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 2 van de behandeling:

- Twee tabletten die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 8 van de behandeling:

- Eén tablet die wordt ingenomen via de mond. De tablet kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

Dag 15 van de behandeling:

- Twee injecties in uw abdomen (buik) die tegelijkertijd worden toegediend door uw arts of verpleegkundige.

Elke 6 maanden:

- Twee injecties in uw buik die tegelijkertijd worden toegediend door uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies. Als u meer dan de aanbevolen dosis Sunlenca inneemt, kunt u een grotere kans op bijwerkingen hebben (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Het is belangrijk dat u geen dosis van Sunlenca-tabletten overslaat.

Als u vergeet uw tabletten in te nemen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Als u overgeeft binnen 3 uur na het innemen van Sunlenca-tabletten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en neem nog twee tabletten in. Als u overgeeft meer dan 3 uur na het innemen van Sunlenca, hoeft u tot uw volgende geplande tabletten of injectie geen extra tabletten meer in te nemen.

Als u een Sunlenca-injectie overslaat

- Het is belangrijk dat u **elke 6 maanden uw geplande afspraken bijwoont** om uw Sunlenca-injectie te ontvangen. Dit zal helpen om uw hiv-infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte verslechtert.
- Als u denkt dat u niet naar uw afspraak voor uw injecties kunt komen, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts om uw behandelingsmogelijkheden te bespreken.

Als u stopt met de behandeling met Sunlenca

Stop niet met het innemen van Sunlenca-tabletten zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met Sunlenca kan een ernstige invloed hebben op de werking van toekomstige behandelingen van hiv.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: vertel het onmiddellijk aan een arts

- **Tekenen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (aids) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze klachten het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is te reageren op infecties die er mogelijk, zonder duidelijke klachten, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen**, dat is als het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent gestart met geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op klachten van een infectie of andere klachten, zoals:
 - spierzwakte
 - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
 - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit.

→ Als u een van deze klachten van ontsteking of infectie opmerkt, **vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- **misselijkheid**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is lenacapavir. Elke tablet bevat lenacapavirnatrium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern

Mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), copovidon, magnesiumstearaat (E572), poloxameer (zie rubriek 2, *Sunlenca bevat natrium*).

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Sunlenca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sunlenca filmomhulde tabletten zijn beige, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan de ene kant van de tablet "GSI" en aan de andere kant van de tablet "62L" gegraveerd. Sunlenca-tabletten worden geleverd in een blisterverpakking van 5 tabletten en zijn omhuld door een blisterkaart. De blisterverpakking zit in een foliezakje. Het foliezakje bevat een silicagel droogmiddel dat in het foliezakje bewaard moet worden om uw tabletten te helpen beschermen. De silicagel zit in een apart zakje of busje en mag niet worden ingeslikt.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.