

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunlenca 464 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis unidose contém lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir em 1,5 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, amarela a castanha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A injeção de Sunlenca, em associação com outro(s) antirretroviral(ais), é indicada para o tratamento de adultos com infeção por VIH-1 multirresistente a fármacos, para os quais não é possível, de outra forma, construir um regime supressivo antiviral (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

As injeções devem ser administradas por um profissional de saúde.

Antes de iniciar lenacapavir, o profissional de saúde deve selecionar cuidadosamente doentes que aceitem o calendário de injeções necessário e aconselhar os doentes sobre a importância da adesão às consultas de administração calendarizadas com vista a manter a supressão virológica e a reduzir o risco de recorrência (*rebound*) viral e potencial desenvolvimento de resistência associada a doses esquecidas. Adicionalmente, o profissional de saúde deve aconselhar os doentes sobre a importância da adesão a um regime de base otimizado (RBO) para reduzir ainda mais o risco de recorrência (*rebound*) viral e potencial desenvolvimento de resistência.

Se Sunlenca for descontinuado, é essencial adotar, quando possível, um regime antirretroviral totalmente supressivo alternativo, até 28 semanas após a última injeção de Sunlenca (ver secção 4.4).

Posologia

Início

No Dia 1 e no Dia 2 do tratamento, a dose recomendada de Sunlenca é de 600 mg por dia tomados por via oral. No Dia 8 do tratamento, a dose recomendada é de 300 mg tomados por via oral.

Posteriormente, no Dia 15 do tratamento, a dose recomendada é de 927 mg administrados por injeção subcutânea.

Os comprimidos orais podem ser tomados com ou sem alimentos (ver o RCM dos comprimidos de Sunlenca).

Manutenção

A dose recomendada é de 927 mg de Sunlenca administrados por injeção subcutânea uma vez a cada 6 meses (26 semanas) a partir da data da última injeção (+/- 2 semanas).

Tabela 1: Regime de tratamento recomendado para Sunlenca: calendário posológico no início e na manutenção

Momento do tratamento	
Dose de Sunlenca: início	
Dia 1	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 2	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 8	300 mg por via oral (1 x comprimido de 300 mg)
Dia 15	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^a)
Dose de Sunlenca: manutenção	
A cada 6 meses (26 semanas) ^b +/- 2 semanas	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^a)

a Duas injeções, cada uma num local distinto no abdómen.

b A partir da data da última injeção.

Dose esquecida

Durante o período de manutenção, se tiverem decorrido mais de 28 semanas desde a última injeção e, se for clinicamente apropriado continuar o tratamento com Sunlenca, deve ser reiniciado o regime desde o Dia 1 (ver tabela 1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [ClCr] $\geq$ 15 ml/min). Sunlenca não foi estudado em doentes com doença renal terminal (ClCr < 15 ml/min ou em terapêutica de substituição renal) (ver secção 5.2), portanto, Sunlenca deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh). Sunlenca não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2), pelo que Sunlenca deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sunlenca em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via subcutânea apenas.

As injeções de Sunlenca apenas podem ser administradas por via subcutânea no abdómen (duas injeções, cada uma num local distinto) por um profissional de saúde (ver secção 6.6). As injeções de Sunlenca NÃO podem ser administradas por via intradérmica (ver secção 4.4). Para obter instruções

sobre a preparação e a administração, ver “Instruções de utilização” no folheto informativo. As “Instruções de utilização” também estão disponíveis na forma de cartão no *kit* para a injeção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como:

- antimicobacterianos: rifampicina
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- medicamentos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de resistência após descontinuação do tratamento

Se Sunlenca for descontinuado, para minimizar o risco de desenvolvimento de resistência viral, é essencial adotar, quando possível, um regime antirretroviral totalmente supressivo alternativo, até 28 semanas após a última injeção de Sunlenca.

Caso se suspeite de falência virológica, deve ser adotado um regime alternativo quando possível.

Utilização de outros medicamentos após a descontinuação de lenacapavir

Se Sunlenca for descontinuado, poderão permanecer concentrações residuais de lenacapavir na circulação sistémica dos doentes durante períodos prolongados. Estas concentrações poderão afetar a exposição a outros medicamentos (isto é, substratos sensíveis ao CYP3A) que forem iniciados nos 9 meses posteriores à última dose subcutânea de Sunlenca (ver secção 4.5). Não se prevê que estas concentrações afetem a exposição a outros agentes antirretrovirais que sejam iniciados após a descontinuação de Sunlenca.

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

Em doentes com VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção com uma administração incorreta

A administração incorreta (injeção intradérmica) foi associada a reações graves no local da injeção, incluindo necrose e úlcera. As injeções de Sunlenca apenas podem ser administradas por via subcutânea (ver secção 4.2).

Induração e nódulos no local da injeção lentos ou sem resolução

A administração de Sunlenca pode resultar em reações no local da injeção (RLI), incluindo nódulos e induração. O profissional de saúde deve informar os doentes de que os nódulos e a induração no local da injeção podem demorar mais tempo a desaparecer do que outras RLI ou podem não desaparecer. No estudo CAPELLA (ver secção 5.1), os nódulos associados às primeiras injeções de Sunlenca não tinham desaparecido em 10% dos participantes após um seguimento mediano de 554 dias, enquanto toda a induração tinha desaparecido (ver secção 4.8). O mecanismo que conduz à persistência de nódulos no local da injeção em alguns participantes não é totalmente compreendido, mas pode estar

relacionado com a presença do depósito subcutâneo do fármaco e com uma resposta de corpo estranho associada no local da injeção. As RLI sem resolução devem ser objeto de monitorização clínica.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser informados de que Sunlenca ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica não cura a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Por conseguinte, os doentes devem permanecer sob observação clínica cuidadosa por médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas à infeção por VIH.

Coadministração com outros medicamentos

A coadministração com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A e da gp-P (p. ex., efavirenz) não é recomendada (ver secção 4.5).

A coadministração com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias), tais como atazanavir/cobicistate, não é recomendada (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir é um substrato do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1. Os indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como a rifampicina, podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência e, por conseguinte, a coadministração é contraindicada (ver secção 4.3). Os indutores moderados do CYP3A e da gp-P, tais como o efavirenz, podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias), tais como atazanavir/cobicistate, podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes apenas do CYP3A4 (p. ex., voriconazol) ou os inibidores potentes do CYP3A4 e da gp-P em conjunto (p. ex., cobicistate) não resultam num aumento clinicamente significativo da exposição ao lenacapavir.

Efeito de lenacapavir na farmacocinética de outros medicamentos

Lenacapavir é um inibidor moderado do CYP3A e um inibidor da gp-P. É aconselhada precaução se Sunlenca for coadministrado com um substrato sensível ao CYP3A e/ou à gp-P com um índice terapêutico estreito. Lenacapavir não é um inibidor clinicamente significativo da BCRP e não inibe OATP.

Tabela 2: Interações entre Sunlenca e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
<i>ANTIMICOBACTERIANOS</i>		
Rifampicina ^{a,b,c} (600 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina	Interação não estudada. A coadministração de rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>ANTICONVULSIVANTES</i>		
Carbamazepina Fenitoína	Interação não estudada.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital	A coadministração de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína com lenacapavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4). Devem ser considerados anticonvulsivantes alternativos.
<i>MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS</i>		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. A coadministração de hipericão pode reduzir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS		
Atazanavir/cobicistate ^{b,d,e} (300 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirina Nevirapina Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de etravirina, nevirapina ou tipranavir/ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	
Cobicistate ^{b,d,g} (150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Darunavir/cobicistate ^{b,d,h} (800 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Não é necessário ajuste posológico de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergotamina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Recomenda-se precaução quando for coadministrada di-hidroergotamina ou ergotamina com Sunlenca.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. A concentração plasmática dos inibidores da PDE-5 poderá aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Utilização de inibidores da PDE-5 para a hipertensão arterial pulmonar: A coadministração com tadalafil não é recomendada. Utilização de inibidores da PDE-5 para a disfunção erétil: Sildenafil: É recomendada uma dose inicial de 25 mg. Vardenafil: Não mais de 5 mg num período de 24 horas. Tadalafil: - Para utilização conforme necessário: não mais de 10 mg a cada 72 horas - Para utilização uma vez por dia: a dose não deve exceder 2,5 mg

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
CORTICOSTEROIDES (sistémicos)		
Cortisona/hidrocortisona Dexametasona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de corticosteroides poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir. As concentrações plasmáticas de lenacapavir poderão diminuir quando coadministrado com dexametasona sistémica, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Sunlenca com corticosteroides cujas exposição aumente significativamente com inibidores do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal. Iniciar com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança. Recomenda-se precaução quando for coadministrada dexametasona sistémica com Sunlenca, em particular para utilização de longa duração. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Iniciar lovastatina e sinvastatina com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança (p. ex., miopatia).
Atorvastatina		Não é necessário ajuste posológico de atorvastatina.
Pitavastatina ^{d,i,l} (dose única de 2 mg; simultaneamente ou 3 dias após lenacapavir)	Pitavastatina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não é necessário ajuste posológico de pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{d,i,m} (dose única de 5 mg)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interação não estudada. A concentração plasmática de digoxina poderá aumentar quando coadministrada com lenacapavir.	Recomenda-se precaução, sendo recomendada a monitorização da concentração terapêutica da digoxina.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{d,i,n} (dose única de 2,5 mg; oral; administração simultânea)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hidroximidazolam°: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Recomenda-se precaução quando for coadministrado midazolam ou triazolam com Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (dose única de 2,5 mg; oral; 1 dia após lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hidroximidazolam°: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interação não estudada. A concentração plasmática de triazolam poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
Anticoagulantes orais diretos (ACOD) Rivaroxabano Dabigatran Edoxabano	Interação não estudada. A concentração plasmática de ACOD poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	Devido ao potencial risco de hemorragia, poderá ser necessário um ajuste posológico do ACOD. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do ACOD para obter informações adicionais sobre a utilização em associação com inibidores moderados do CYP3A e/ou inibidores da gp-P.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg duas vezes por dia/200 mg duas vezes por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. A concentração plasmática de lenacapavir poderá aumentar quando coadministrado com itraconazol ou cetoconazol.	
ANTAGONISTAS DOS RECETORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg uma vez por dia, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de famotidina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol Progestinas	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de etinilestradiol e progestinas poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Não é necessário ajuste posológico de etinilestradiol e progestinas.
HORMONAS DE AFIRMAÇÃO DE GÉNERO		
17β-estradiol Antiandrogénios Progestagénio Testosterona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Não é necessário ajuste posológico destas hormonas de afirmação de género.

a Em jejum.

b Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 300 mg de lenacapavir administrada por via oral.

c Avaliada como sendo um indutor potente do CYP3A e um indutor da gp-P e da UGT.

d Pós-prandial.

e Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor da UGT1A1 e da gp-P.

f Avaliado como sendo um indutor moderado do CYP3A e um indutor da gp-P.

g Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor da gp-P.

h Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor e indutor da gp-P.

i Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 600 mg de lenacapavir seguindo um regime de carga de 600 mg duas vezes por dia durante 2 dias, tendo sido administradas doses únicas de 600 mg de lenacapavir com cada medicamento coadministrado.

j Avaliado como sendo um substrato da gp-P.

k O tenofovir alafenamida é convertido em tenofovir *in vivo*.

l Avaliada como sendo um substrato de OATP.

m Avaliada como sendo um substrato da BCRP.

n Avaliado como sendo um substrato do CYP3A.

o Metabolito ativo principal do midazolam.

p Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A.

q Este estudo foi efetuado utilizando uma dose de carga de 400 mg de voriconazol duas vezes por dia durante um dia, seguido de uma dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de lenacapavir em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Sunlenca durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher requeira tratamento com Sunlenca.

Amamentação

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Desconhece-se se lenacapavir é excretado no leite humano. Após a administração a ratos fêmea durante a gravidez e o aleitamento, lenacapavir foi detetado em baixos níveis no plasma de crias de rato amamentadas, sem efeitos nestas crias amamentadas.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de lenacapavir na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos de lenacapavir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sunlenca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em participantes adultos com VIH com considerável experiência terapêutica foram RLI (76%) e náuseas (6%).

Lista tabelada das reações adversas

É apresentada uma lista tabelada das reações adversas na Tabela 3. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista tabelada das reações adversas

Frequência ^a	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Desconhecida	síndrome de reconstituição imunológica inflamatória
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes	reações no local da injeção ^b

a Frequência baseada em todos os participantes (coortes 1 e 2) no estudo CAPELLA (ver secção 5.1).

b Inclui tumefação do local de injeção, dor, nódulo, eritema, induração, prurido, extravasamento, desconforto, massa, hematoma, edema e úlcera segundo o estudo CAPELLA; e necrose identificada na vigilância pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

Em doentes com VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Reações no local da injeção

Até à semana 156 do tratamento, a maioria dos participantes teve RLI ligeiras (Grau 1, 54%) ou moderadas (Grau 2, 17%). Seis por cento (4/72) dos participantes apresentou uma RLI grave de Grau 3 com um tempo mediano de resolução de 15 (intervalo: 1 a 71) dias. Nenhum participante apresentou uma RLI de Grau 4. O tempo mediano de resolução de todas as RLI, excluindo nódulos e induração, foi de 5 dias. O tempo mediano de resolução dos nódulos e da induração associados às primeiras injeções de Sunlenca foi de 191 (T1, T3: 71, 366) e 113 (T1, T3: 29, 224) dias, respetivamente. Após um seguimento mediano de 554 dias, os nódulos associados às primeiras injeções de Sunlenca não tinham desaparecido em 10% (7/72) dos participantes. Toda a induração associada às primeiras injeções de Sunlenca tinha desaparecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Sunlenca consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente. Uma vez que lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas, é improvável que seja removido de forma significativa por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; outros antivirais, código ATC: J05AX31

Mecanismo de ação

Lenacapavir é um inibidor seletivo e multietapa da função da cápside do VIH-1 que se liga diretamente à interface entre as subunidades de proteínas da cápside (CA). Lenacapavir inibe a replicação do VIH-1 através da interferência com múltiplos passos essenciais do ciclo de vida viral, incluindo a captação nuclear mediada pela cápside do ADN pró-viral do VIH-1 (através do bloqueio da ligação de proteínas de importação nuclear à cápside), a montagem e a libertação do vírus (através da interferência com o funcionamento de Gag/Gag-Pol, reduzindo a produção de subunidades de CA) e a formação do núcleo da cápside (através da perturbação da taxa de associação de subunidades da cápside, originando cápsides malformadas).

Atividade antivírica e seletividade *in vitro*

A atividade antivírica de lenacapavir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os

valores da CE_{50} e da seletividade (CC_{50}/CE_{50}) variaram de 30 pM a 190 pM e de 140.000 a $> 1.670.000$, respectivamente, para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT). A CE_{95} ajustada às proteínas para lenacapavir foi de 4 nM (3,87 ng por mililitro) na linhagem de linfócitos T MT-4 para o vírus VIH-1 WT.

Num estudo de lenacapavir em associação com representantes das principais classes de agentes antirretrovirais (inibidores nucleósidos da transcriptase reversa [INTR], inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa [INNTR], inibidores da transferência de cadeia da integrase [ITI] e inibidores da protease [IP]), foram observados efeitos antivirais sinérgicos. Não foi observado qualquer antagonismo para estas associações.

Lenacapavir apresentou atividade antivírica em culturas celulares contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir foi entre 15 e 25 vezes menos ativo contra isolados de VIH-2 em comparação com VIH-1.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionadas variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida ao lenacapavir em culturas celulares. As seleções de resistência *in vitro* com lenacapavir identificaram 7 mutações na CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, isoladamente ou em associação dupla. A sensibilidade fenotípica ao lenacapavir foi reduzida entre 4 a > 3226 vezes, em comparação com o vírus WT. As variantes do VIH-1 com uma redução > 10 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o vírus WT apresentaram uma capacidade de replicação diminuída em cultura primária de linfócitos T CD4+ e macrófagos humanos (0,03%–28% e 1,9%–72% do vírus WT, respectivamente).

No estudo GS-US-200-4625 (“CAPELLA”), 39% (28/72) dos participantes com considerável experiência terapêutica cumpriram os critérios para análises de resistência até à semana 156 (ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml na falência virológica confirmada [resposta virológica subótima na semana 4, recorrência (*rebound*) virológica ou viremia na última consulta]) e foram analisados quanto ao aparecimento de mutações associadas ao lenacapavir. Foram encontradas mutações na cápside associadas ao lenacapavir em 19,0% (n = 14) participantes. A mutação M66I na CA foi observada em 8,3% (n = 6) dos participantes, isoladamente ou em combinação com outras mutações da cápside associadas a Sunlenca, incluindo Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T e T107T/A/C. Quatro participantes apresentaram a emergência de Q67H + K70R na CA com ou sem A105T e/ou T107N. Um participante apresentou a emergência de K70N + N74K + T107T/N, um participante apresentou a emergência de N74D isoladamente, um participante apresentou a emergência de Q67Q/H isoladamente e um participante apresentou a emergência de Q67K + K70H. Oito participantes com falência virológica apresentaram a ocorrência de substituições de resistência a componentes do RBO.

As análises fenotípicas indicaram que os padrões das mutações M66I e Q67K + K70H estiveram associadas a uma diminuição na sensibilidade ao lenacapavir de 234 vezes (mediana) e 167 vezes, respectivamente, em comparação com o WT. O padrão de resistência de Q67H + K70R + A105T ou T107N esteve associado a uma diminuição média de 195 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT, e Q67H + K70R isoladamente estiveram associadas a uma diminuição de 15 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT. A presença de mutações K70N + N74K esteve associada a uma diminuição de 289 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT, e a mutação Q67Q/H esteve associada a uma diminuição de 5,9 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT.

Resistência cruzada

A atividade antivírica *in vitro* de lenacapavir foi determinada num amplo espectro de mutantes sítio-dirigidos de VIH-1 e isolados de VIH-1 provenientes de doentes, com resistência às 4 principais classes de agentes antirretrovirais (INTR, INNTR, ITI e IP; n = 58), bem como em vírus resistentes a inibidores da maturação (n = 24) e vírus resistentes à classe dos inibidores da entrada (IE)

(fostemsavir, ibalizumab, maraviroc e enfuvirtida; n = 42). Estes dados indicaram que lenacapavir permaneceu totalmente ativo contra todas as variantes testadas, demonstrando assim um perfil de resistência sem sobreposição. Adicionalmente, a atividade antivírica de lenacapavir em isolados de doentes não foi afetada pela presença de polimorfismos de Gag de ocorrência natural.

Efeitos no eletrocardiograma

Num estudo do QT/QTc de desenho paralelo, lenacapavir não teve qualquer efeito clinicamente relevante no intervalo QTcF. Em exposições supraterapêuticas de lenacapavir (9 vezes mais altas do que as exposições terapêuticas de Sunlenca), o aumento médio previsto (intervalo de confiança superior de 90%) no intervalo QTcF foi de 2,6 (4,8) ms, e não foi observada qualquer associação ($p = 0,36$) entre as concentrações plasmáticas observadas de lenacapavir e a alteração no QTcF.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de Sunlenca em participantes com VIH-1 multirresistente a fármacos baseia-se em dados de 156 semanas de um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo e parcialmente aleatorizado, o GS-US-200-4625 (“CAPELLA”).

O estudo CAPELLA foi realizado em 72 participantes com elevada experiência terapêutica, com VIH-1 com resistência multiclasse. Os participantes tinham de ter uma carga viral ≥ 400 cópias/ml, resistência documentada a pelo menos dois medicamentos antirretrovirais de cada uma de pelo menos 3 das 4 classes de medicamentos antirretrovirais (INTR, INNTR, IP e ITI) e não mais de 2 medicamentos antirretrovirais totalmente ativos, das 4 classes de medicamentos antirretrovirais, restantes no início do estudo devido a resistência, intolerabilidade, acesso ao medicamento, contraindicação ou outras preocupações de segurança.

O estudo foi composto por duas coortes. Os participantes foram inscritos na coorte aleatorizada (coorte 1, n = 36) se apresentavam um declínio de ARN VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ em comparação com a consulta de seleção. Os participantes foram inscritos na coorte não aleatorizada (coorte 2, n = 36) se apresentavam um declínio de ARN VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ em comparação com a consulta de seleção ou depois de a coorte 1 ter atingido o respetivo tamanho de amostra planeado. Os participantes receberam a administração de 600 mg, 600 mg e 300 mg de lenacapavir por via oral nos dias 1, 2 e 8, respetivamente, seguido de 927 mg por via subcutânea no dia 15 e posteriormente, de 927 mg por via subcutânea a cada 6 meses (ver secção 5.2).

No período de monoterapia funcional de 14 dias, os participantes na coorte 1 foram aleatorizados num rácio 2:1, em ocultação, para receber Sunlenca ou placebo, enquanto continuavam o respetivo regime em falência. Depois do período de monoterapia funcional, os participantes que tinham recebido Sunlenca continuaram a receber Sunlenca juntamente com um RBO; os participantes que tinham recebido placebo durante este período iniciaram Sunlenca juntamente com um RBO.

A maioria dos participantes na coorte 1 era do sexo masculino (72%), caucasianos (46%) ou negros (46%) e tinha entre 24 e 71 anos de idade (média [DP]: 52 [11,2] anos). No início do estudo, a carga viral e a contagem de células CD4⁺ medianas eram de 4,5 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo de 2,33 a 5,40) e 127 células/mm³ (intervalo de 6 a 827), respetivamente. A maioria (53%) dos participantes não tinha agentes totalmente ativos no respetivo regime inicial em falência.

Os participantes na coorte 2 iniciaram Sunlenca e RBO no Dia 1.

A maioria dos participantes na coorte 2 era do sexo masculino (78%), caucasianos (36%), negros (31%) ou asiáticos (33%) e tinha entre 23 e 78 anos de idade (média [DP]: 48 [13,7] anos). No início do estudo, a carga viral e a contagem de células CD4⁺ medianas eram de 4,5 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo de 1,28 a 5,70) e 195 células/mm³ (intervalo de 3 a 1296), respetivamente. Na coorte 2, 31% dos participantes não tinham agentes totalmente ativos, 42% tinham 1 agente totalmente ativo e 28% tinham 2 ou mais agentes totalmente ativos no respetivo regime inicial em falência.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de participantes na coorte 1 que alcançaram no final do período de monoterapia funcional uma redução no ARN VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ cópias/ml desde o início do estudo. Os resultados da análise do parâmetro de avaliação primário demonstraram a superioridade de Sunlenca em comparação com placebo, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Proporção de participantes que alcançam uma diminuição $\geq 0,5 \log_{10}$ na carga vírica (coorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proporção de participantes que alcançam uma diminuição $\geq 0,5 \log_{10}$ na carga vírica	87,5%	16,7%
Diferença de tratamentos (IC de 95%); valor <i>p</i>	70,8% (34,9% a 90,0%); <i>p</i> < 0,0001	

Os resultados nas semanas 26, 52 e 156 são fornecidos na Tabela 5 e Tabela 6.

Tabela 5: Resultados virológicos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 200 cópias/ml) nas semanas 26^a, 52^b e 156^c com Sunlenca mais RBO no estudo CAPELLA (coorte 1)

	Sunlenca mais RBO		
	Semana 26 n = 36	Semana 52 n = 36	Semana 156 n = 34 ^d
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	81%	83%	65% ^e
ARN VIH-1 < 200 cópias/ml	89%	86%	68% ^f
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^g	19%	14%	18%
ARN VIH-1 ≥ 200 cópias/ml^g	11%	11%	15%
Sem dados virológicos na janela da semana 26, 52 ou 156	0	3%	18%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^h	0	0	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ⁱ e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ou < 200 cópias/ml	0	3%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	6%

a A semana 26 foi entre os dias 184 e 232 (inclusive).

b A semana 52 foi entre os dias 324 e 414 (inclusive).

c A semana 156 foi entre os dias 1052 e 1142 (inclusive).

d Dois participantes que concluíram o estudo CAPELLA antes da semana 156 foram excluídos da análise.

e Com base numa análise do tipo “missing = excluded” para imputação de valores em falta, 82% (23/28) dos participantes apresentavam ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 156.

f Com base numa análise do tipo “missing = excluded”, 86% (24/28) dos participantes apresentavam ARN VIH-1 < 200 cópias/ml na semana 156.

g Inclui participantes que tinham ≥ 50 cópias/ml ou ≥ 200 cópias/ml, respetivamente, na janela da semana 26, 52 ou 156; participantes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; participantes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml ou ≥ 200 cópias/ml, respetivamente.

h Inclui participantes que descontinuaram devido a AA ou morte em qualquer ponto temporal, desde o dia 1 até à janela temporal se isto resultou na ausência de dados virológicos referentes ao tratamento durante a janela especificada.

i Inclui participantes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Tabela 6: Resultados virológicos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) por covariáveis no início do estudo nas semanas 26^a, 52^b e 156^c com Sunlenca mais RBO no estudo CAPELLA (coorte 1)

	Sunlenca mais RBO		
	Semana 26 n = 36	Semana 52 n = 36	Semana 156 n = 34
Carga viral plasmática no início do estudo (cópias/ml)			
≤ 100.000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100.000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
CD4+ no início do estudo (células/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Perfil de resistência a ITI no início do estudo			
Com resistência a ITI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Sem resistência a ITI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Número de agentes ARV totalmente ativos no RBO			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Utilização de DGT e/ou DRV no RBO			
Com DTG e DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Com DTG, sem DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Sem DTG, com DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Sem DTG ou DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = antirretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; ITI = inibidor da transferência de cadeia da integrase; RBO = regime de base otimizado

a A janela da semana 26 foi entre os dias 184 e 232 (inclusive).

b A janela da semana 52 foi entre os dias 324 e 414 (inclusive).

c A janela da semana 156 foi entre os dias 1052 e 1142 (inclusive).

Na coorte 1, nas semanas 26, 52 e 156, a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ foi de 81 células/mm³ (intervalo: -101 a 522), 82 células/mm³ (intervalo: -194 a 467) e 157 células/mm³ (intervalo: -93 a 659), respetivamente.

Na coorte 2, na semana 26, 52 e 156, 81% (29/36), 72% (26/36) e 58% (21/36) dos participantes alcançaram um nível de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, respetivamente, e a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ foi de 98 células/mm³ (intervalo: -103 a 459), 113 células/mm³ (intervalo: -124 a 405) e 173 células/mm³ (intervalo: -168 a 455), respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sunlenca em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da infeção por VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao lenacapavir (AUC_{tau} , C_{max} e C_{vale}) foi 29% a 84% mais elevada em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica em comparação com participantes sem infeção por VIH-1 com base na análise farmacocinética da população.

Absorção

Administração subcutânea

Lenacapavir é completamente absorvido após administração subcutânea. Devido à libertação lenta a partir do local de administração subcutânea, o perfil de absorção de lenacapavir administrado por via subcutânea é complexo, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 84 dias após a dose.

Administração oral

Lenacapavir é absorvido após administração oral com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem aproximadamente 4 horas após a administração de Sunlenca. A biodisponibilidade absoluta após administração oral de lenacapavir é baixa (aproximadamente 6 a 10%). Lenacapavir é um substrato da gp-P.

Os valores de AUC, C_{max} e T_{max} de lenacapavir foram comparáveis após administração de uma refeição com teor em gorduras baixo (~400 kcal, 25% de gordura) ou elevado (~1000 kcal, 50% de gordura) em comparação com o estado de jejum. Lenacapavir oral pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

A exposição simulada ao lenacapavir em estado estacionário seguindo o regime posológico recomendado em participantes com VIH com elevada experiência terapêutica é fornecida na Tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros farmacocinéticos de lenacapavir após administração oral e subcutânea

Parâmetro Média (%CV) ^a	Dia 1 e 2: 600 mg (oral), Dia 8: 300 mg (oral), Dia 15: 927 mg (SC)		
	Dia 1 até ao Dia 15	Dia 15 até ao fim do mês 6	Estado estacionário
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C_{vale} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = coeficiente de variação; SC = subcutânea

a Exposição simulada utilizando a análise FC da população.

Distribuição

O volume de distribuição de lenacapavir em estado estacionário foi de 976 litros em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica com base na análise farmacocinética da população.

Lenacapavir apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,8%, com base em dados *in vivo*).

Biotransformação

Após uma dose intravenosa única de lenacapavir marcado radioativamente a participantes saudáveis, 76% da radioatividade total foi recuperada a partir das fezes e < 1% a partir da urina. Lenacapavir não modificado representou a fração predominante no plasma (69%) e nas fezes (33%). O metabolismo desempenhou um papel menor na eliminação de lenacapavir. Lenacapavir foi metabolizado através de oxidação, *N*-desalquilação, hidrogenação, hidrólise de amida, glucuronidação, conjugação com hexose, conjugação com pentose e conjugação com glutatona; primariamente através do CYP3A e da UGT1A1. Nenhum metabolito em circulação isolado foi responsável por mais de 10% da exposição plasmática relacionada com o fármaco.

Eliminação

A semivida mediana após administração oral e subcutânea variou entre 10 e 12 dias, e entre 8 e 12 semanas, respetivamente. A depuração de lenacapavir foi de 3,62 l/h em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica com base na análise farmacocinética da população.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após administração oral é não linear e inferior à dose proporcional ao longo do intervalo de doses entre 50 mg e 1800 mg.

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após injeção subcutânea (309 mg/ml) é proporcional à dose ao longo do intervalo de doses entre 309 mg e 927 mg.

Outras populações especiais

Idade, sexo e raça

As análises FC da população utilizando dados de estudos em adultos, incluindo um número limitado de participantes idosos ($n = 5$; ≥ 65 a 78 anos), não identificaram quaisquer diferenças relevantes na exposição ao lenacapavir devido à idade, sexo, raça/etnia ou peso.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo de fase 1 dedicado em participantes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). As exposições médias de lenacapavir (total e não ligado) foram entre 1,47 e 2,84 vezes e entre 2,61 e 5,03 vezes mais elevadas, para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente, em participantes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com participantes com função hepática normal. No entanto, este aumento não é considerado clinicamente relevante com base na resposta à exposição ao lenacapavir. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo dedicado em participantes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada ≥ 15 e < 30 ml/minuto). A exposição ao lenacapavir aumentou (84% e 162% para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente) em participantes com compromisso renal grave em comparação com participantes com função renal normal; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente relevante. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em doentes com doença renal terminal, incluindo doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2). Uma vez que lenacapavir se liga, aproximadamente, 99,8% às proteínas, não se prevê que a diálise altere a exposição ao lenacapavir.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Lenacapavir não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Lenacapavir não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos rasH2 com doses até 300 mg/kg/dia a cada 13 semanas, as quais resultaram em exposições de aproximadamente 60 vezes a exposição no ser humano com a dose humana recomendada (DHR).

Num estudo de 2 anos da carcinogenicidade em ratos, ocorreram sarcomas primários subcutâneos induzidos pelo tratamento com lenacapavir, associados a fibrose e a inflamação presentes nos locais de injeção em animais que receberam 927 mg/kg/dose uma vez a cada 13 semanas. 11/110 animais manifestaram sarcomas com a dose elevada, na qual cada animal teve até 16 locais de injeção — correspondendo a uma incidência $< 1\%$ do total de locais de injeção dos animais com a dose elevada. As concentrações do fármaco nos locais de depósito da injeção são difíceis de determinar, mas, sistemicamente, a dose de 927 mg/kg corresponde a 44 vezes a exposição humana à DHR. No nível sem efeitos adversos observados (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*), a dose de 309 mg/kg/dose corresponde a 25 vezes a exposição humana à DHR. Os ratos são propensos à formação de sarcomas no local da injeção subcutânea, mas, não se pode excluir uma relevância clínica

considerando a longa duração do depósito do fármaco em humanos. Não ocorreram neoplasias associadas à exposição sistêmica ao lenacapavir em qualquer dose.

Na descendência de ratos e coelhos fêmea tratadas com lenacapavir durante a gravidez, não se registaram efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Em ratos, a fertilidade masculina e feminina não foi afetada com exposições de lenacapavir até 8 vezes a exposição humana à DHR. Em ratos e coelhos, o desenvolvimento embriofetal não foi afetado com exposições até 21 e 172 vezes a exposição humana, respetivamente, à DHR. Em ratos, o desenvolvimento pré e pós-natal não foi afetado com exposições até 7 vezes a exposição humana à DHR.

Foi observada a transferência de lenacapavir em ratos, de progenitoras para neonatos, num estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, mas não se sabe se o transporte ocorreu através da placenta ou do leite; portanto, desconhece-se o potencial de lenacapavir passar para a placenta ou ser excretado no leite em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Macrogol (E1521)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem exterior para proteger da luz. Depois de a solução ter sido recolhida para as seringas, as injeções devem ser utilizadas imediatamente, de um ponto de vista microbiológico. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 4 horas a 25 °C fora da embalagem.

Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A injeção de Sunlenca é embalada num *kit* de administração que contém:

- 2 frascos para injetáveis de vidro transparente, cada um contendo 1,5 ml de solução injetável. Os frascos para injetáveis estão selados com uma rolha de borracha butílica elastomérica e um selo exterior de alumínio com uma tampa destacável;
- 2 dispositivos de acesso aos frascos para injetáveis, 2 seringas descartáveis e 2 agulhas de segurança para injeção subcutânea (calibre 22; 12,7 mm).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Utilizar uma técnica assética. Inspeccionar visualmente a solução nos frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e alterações de cor antes da administração. A injeção de Sunlenca é uma solução amarela a castanha. Não utilizar a injeção de Sunlenca se a solução apresentar alterações de cor ou contiver partículas. Depois de a solução ser recolhida dos frascos para injetáveis, as injeções subcutâneas devem ser administradas assim que possível.

Os componentes do *kit* para a injeção destinam-se a uma utilização única. É necessária a utilização do dispositivo de acesso ao frasco para injetáveis. São necessárias duas injeções de 1,5 ml para obter uma dose completa.

São fornecidas instruções completas de utilização e manuseamento da injeção de Sunlenca no folheto informativo (ver Instruções de utilização).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1671/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película beges, em forma de cápsula, de dimensões 10 mm x 21 mm, gravados com “GSI” num lado do comprimido e “62L” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O comprimido de Sunlenca, em associação com outro(s) antirretroviral(ais), é indicado para o tratamento de adultos com infeção por VIH-1 multiresistente a fármacos, para os quais não é possível, de outra forma, construir um regime supressivo antiviral, para dose de carga oral antes da administração da injeção de lenacapavir de ação prolongada (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Antes de iniciar lenacapavir, o profissional de saúde deve selecionar cuidadosamente doentes que aceitem o calendário de injeções necessário e aconselhar os doentes sobre a importância da adesão às consultas de administração de dose calendarizadas com vista a manter a supressão virológica e a reduzir o risco de recorrência (*rebound*) viral e potencial desenvolvimento de resistência associada a doses esquecidas. Adicionalmente, o profissional de saúde deve aconselhar os doentes sobre a importância da adesão a um regime de base otimizado (RBO) para reduzir ainda mais o risco de recorrência (*rebound*) viral e potencial desenvolvimento de resistência.

Posologia

O início do tratamento com lenacapavir requer que Sunlenca comprimidos revestidos por película seja tomado na forma de dose de carga oral antes da administração da injeção de Sunlenca.

Início

No Dia 1 e no Dia 2 do tratamento, a dose recomendada de Sunlenca é de 600 mg por dia tomados por via oral. No Dia 8 do tratamento, a dose recomendada é de 300 mg tomados por via oral. Posteriormente, no Dia 15 do tratamento, a dose recomendada é de 927 mg administrados por injeção subcutânea.

Tabela 1: Regime de tratamento recomendado para Sunlenca: início

Momento do tratamento	Dose de Sunlenca: início
Dia 1	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 2	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 8	300 mg por via oral (1 x comprimido de 300 mg)
Dia 15	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^a)

a Duas injeções, cada uma num local distinto no abdómen.

Dose esquecida

Se a dose por via oral do Dia 2 (600 mg) tiver sido esquecida há:

- menos de 6 dias, o doente deve tomar 600 mg assim que possível, e 300 mg no Dia 8.
- 6 dias ou mais, o doente deve tomar 600 mg assim que possível, e 300 mg no Dia 15.

Se a dose por via oral do Dia 8 (300 mg) tiver sido esquecida há:

- menos de 6 dias, o doente deve tomar 300 mg assim que possível.
- 6 dias ou mais, o doente deve tomar 300 mg no Dia 15.

Independentemente de quando a dose por via oral do Dia 2 ou do Dia 8 for tomada, a injeção subcutânea deve ser administrada no Dia 15 conforme descrito na Tabela 1.

Se o doente vomitar até 3 horas depois de tomar uma dose por via oral de Sunlenca, deve tomar outra dose por via oral. Se o doente vomitar mais de 3 horas depois de tomar uma dose por via oral de Sunlenca, não necessita de tomar outra dose por via oral de Sunlenca, devendo continuar o regime posológico calendarizado.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). Sunlenca não foi estudado em doentes com doença renal terminal (ClCr < 15 ml/min ou em terapêutica de substituição renal) (ver secção 5.2), portanto, Sunlenca deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Sunlenca em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh). Sunlenca não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2), pelo que Sunlenca deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sunlenca em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos de Sunlenca devem ser tomados por via oral com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película não deve ser mastigado, esmagado ou dividido porque os efeitos na absorção de lenacapavir não foram estudados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como:

- antimicobacterianos: rifampicina
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- medicamentos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

(ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

Em doentes com VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser informados de que Sunlenca ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica não cura a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Por conseguinte, os doentes devem permanecer sob observação clínica cuidadosa por médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas à infeção por VIH.

Coadministração com outros medicamentos

A coadministração com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A e da gp-P (p. ex., efavirenz) não é recomendada (ver secção 4.5).

A coadministração com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias), tais como atazanavir/cobicistate não é recomendada (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir é um substrato do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1. Os indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como a rifampicina, podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir resultando numa perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência e, por conseguinte, a coadministração é contraindicada (ver secção 4.3). Os indutores moderados do CYP3A e da gp-P, tais como o efavirenz, podem diminuir significativamente as

concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 ao mesmo tempo (ou seja, das 3 vias), tais como atazanavir/cobicistate, podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes apenas do CYP3A4 (p. ex., voriconazol) ou os inibidores potentes do CYP3A4 e da gp-P ao mesmo tempo (p. ex., cobicistate) não resultam num aumento clinicamente significativo da exposição ao lenacapavir.

Efeito de lenacapavir na farmacocinética de outros medicamentos

Lenacapavir é um inibidor moderado do CYP3A e um inibidor da gp-P. É aconselhada precaução se Sunlenca for coadministrado com um substrato sensível ao CYP3A e/ou à gp-P com um índice terapêutico estreito. Lenacapavir não é um inibidor clinicamente significativo da BCRP e não inibe OATP.

Tabela 2: Interações entre Sunlenca e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
<i>ANTIMICOBACTERIANOS</i>		
Rifampicina ^{a,b,c} (600 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina	Interação não estudada. A coadministração de rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>ANTICONVULSIVANTES</i>		
Carbamazepina Fenitoína	Interação não estudada.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3)
Oxcarbazepina Fenobarbital	A coadministração de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína com lenacapavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4). Devem ser considerados anticonvulsivantes alternativos.
<i>MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS</i>		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. A coadministração de hipericão pode reduzir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS		
Atazanavir/cobicistate ^{b,d,e} (300 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirina Nevirapina Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de etravirina, nevirapina ou tipranavir/ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	
Cobicistate ^{b,d,g} (150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Darunavir/cobicistate ^{b,d,h} (800 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Não é necessário ajuste posológico de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergotamina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Recomenda-se precaução quando for coadministrada di-hidroergotamina ou ergotamina com Sunlenca.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. A concentração plasmática dos inibidores da PDE-5 poderá aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Utilização de inibidores da PDE-5 para a hipertensão arterial pulmonar: A coadministração com tadalafil não é recomendada. Utilização de inibidores da PDE-5 para a disfunção erétil: Sildenafil: É recomendada uma dose inicial de 25 mg. Vardenafil: Não mais de 5 mg num período de 24 horas. Tadalafil: - Para utilização conforme necessário: não mais de 10 mg a cada 72 horas - Para utilização uma vez por dia: a dose não deve exceder 2,5 mg

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
CORTICOSTEROIDES (sistémicos)		
Cortisona/hidrocortisona Dexametasona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de corticosteroides poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir. As concentrações plasmáticas de lenacapavir poderão diminuir quando coadministrado com dexametasona sistémica, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Sunlenca com corticosteroides cuja exposição aumente significativamente com inibidores do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e apoplexia suprarrenal. Iniciar com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança. Recomenda-se precaução quando for coadministrada dexametasona sistémica com Sunlenca, em particular para utilização de longa duração. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Iniciar lovastatina e sinvastatina com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança (p. ex., miopatia).
Atorvastatina		Não é necessário ajuste posológico de atorvastatina
Pitavastatina ^{d,i,l} (dose única de 2 mg; simultaneamente ou 3 dias após lenacapavir)	Pitavastatina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não é necessário ajuste posológico de pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{d,i,m} (dose única de 5 mg)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interação não estudada. A concentração plasmática de digoxina poderá aumentar quando coadministrada com lenacapavir.	Recomenda-se precaução, sendo recomendada a monitorização da concentração terapêutica da digoxina.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{d,i,n} (dose única de 2,5 mg; oral; administração simultânea)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hidroimidazolam^o: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Recomenda-se precaução quando for coadministrado midazolam ou triazolam com Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (dose única de 2,5 mg; oral; 1 dia após lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hidroimidazolam^o: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	Interação não estudada. A concentração plasmática de triazolam poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orais diretos (ACOD) Rivaroxabano Dabigatran Edoxabano	Interação não estudada. A concentração plasmática de ACOD poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	Devido ao potencial risco de hemorragia, poderá ser necessário um ajuste posológico do ACOD. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do ACOD para obter informações adicionais sobre a utilização em associação com inibidores moderados do CYP3A e/ou inibidores da gp-P.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg duas vezes por dia/200 mg duas vezes por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. A concentração plasmática de lenacapavir poderá aumentar quando coadministrado com itraconazol ou cetoconazol.	
ANTAGONISTAS DOS RECETORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg uma vez por dia, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de famotidina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol Progestinas	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de etinilestradiol e progestinas poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Não é necessário ajuste posológico de etinilestradiol e progestinas.
HORMONAS DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO		
17β-estradiol Antiandrogénios Progestagénio Testosterona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Não é necessário ajuste posológico destas hormonas de afirmação de género.

a Em jejum.

b Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 300 mg de lenacapavir administrada por via oral.

c Avaliada como sendo um indutor potente do CYP3A e um indutor da gp-P e da UGT.

d Pós-prandial.

e Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor da UGT1A1 e da gp-P.

f Avaliado como sendo um indutor moderado do CYP3A e um indutor da gp-P.

g Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor da gp-P.

h Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A e um inibidor e indutor da gp-P.

i Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 600 mg de lenacapavir seguindo um regime de carga de 600 mg duas vezes por dia durante 2 dias, tendo sido administradas doses únicas de 600 mg de lenacapavir com cada medicamento coadministrado.

j Avaliado como sendo um substrato da gp-P.

k O tenofovir alafenamida é convertido em tenofovir *in vivo*.

l Avaliada como sendo um substrato de OATP.

m Avaliada como sendo um substrato da BCRP.

n Avaliado como sendo um substrato do CYP3A.

o Metabolito ativo principal do midazolam.

p Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A.

q Este estudo foi efetuado utilizando uma dose de carga de 400 mg de voriconazol duas vezes por dia durante um dia, seguido de uma dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de lenacapavir em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Sunlenca durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher requeira tratamento com Sunlenca.

Amamentação

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Desconhece-se se lenacapavir é excretado no leite humano. Após a administração a ratos fêmea durante a gravidez e o aleitamento, lenacapavir foi detetado em baixos níveis no plasma de crias de rato amamentadas, sem efeitos nestas crias amamentadas.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de lenacapavir na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos de lenacapavir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sunlenca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente em participantes adultos com VIH com considerável experiência terapêutica foi náuseas (6%).

Lista tabelada das reações adversas

É apresentada uma lista tabelada das reações adversas na Tabela 3. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista tabelada das reações adversas

Frequência ^a	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Desconhecida	síndrome de reconstituição imunológica inflamatória
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas

a Frequência baseada em todos os participantes (coortes 1 e 2) no estudo CAPELLA (ver secção 5.1).

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

Em doentes com VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram

notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Sunlenca consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente. Uma vez que lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas, é improvável que seja removido de forma significativa por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; outros antivirais, código ATC: J05AX31

Mecanismo de ação

Lenacapavir é um inibidor seletivo e multietapa da função da cápside do VIH-1 que se liga diretamente à interface entre as subunidades de proteínas da cápside (CA). Lenacapavir inibe a replicação do VIH-1 através da interferência com múltiplos passos essenciais do ciclo de vida viral, incluindo a captação nuclear mediada pela cápside do ADN pró-viral do VIH-1 (através do bloqueio da ligação de proteínas de importação nuclear à cápside), a montagem e a libertação do vírus (através da interferência com o funcionamento de Gag/Gag-Pol, reduzindo a produção de subunidades de CA) e a formação do núcleo da cápside (através da perturbação da taxa de associação de subunidades da cápside, originando cápsides malformadas).

Atividade antivírica e seletividade *in vitro*

A atividade antivírica de lenacapavir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ e da seletividade (CC₅₀/CE₅₀) variaram de 30 pM a 190 pM e de 140.000 a > 1.670.000, respetivamente, para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT). A CE₉₅ ajustada às proteínas para lenacapavir foi de 4 nM (3,87 ng por mililitro) na linhagem de linfócitos T MT-4 para o vírus VIH-1 WT.

Num estudo de lenacapavir em associação com representantes das principais classes de agentes antirretrovirais (inibidores nucleósidos da transcriptase reversa [INTR], inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa [INNTR], inibidores da transferência de cadeia da integrase [ITI] e inibidores da protease [IP]), foram observados efeitos antivirais sinérgicos. Não foi observado qualquer antagonismo para estas associações.

Lenacapavir apresentou atividade antivírica em culturas celulares contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir foi entre 15 e 25 vezes menos ativo contra isolados de VIH-2 em comparação com VIH-1.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionadas variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida ao lenacapavir em culturas celulares. As seleções de resistência *in vitro* com lenacapavir identificaram 7 mutações na CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, isoladamente ou em associação dupla. A sensibilidade fenotípica ao lenacapavir foi reduzida entre 4 a > 3226 vezes, em comparação com o vírus WT. As variantes do VIH-1 com uma redução > 10 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o vírus WT apresentaram uma capacidade de replicação diminuída em cultura primária de linfócitos T CD4+ e macrófagos humanos (0,03%–28% e 1,9%–72% do vírus WT, respetivamente).

No estudo GS-US-200-4625 (“CAPELLA”), 39% (28/72) dos participantes com considerável experiência terapêutica cumpriram os critérios para análises de resistência até à semana 156 (ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml na falência virológica confirmada [resposta virológica subótima na semana 4, recorrência (*rebound*) virológica ou viremia na última consulta]) e foram analisados quanto ao aparecimento de mutações associadas ao lenacapavir. Foram encontradas mutações na cápside associadas ao lenacapavir em 19,0% (n = 14) participantes. A mutação M66I na CA foi observada em 8,3% (n = 6) dos participantes, isoladamente ou em combinação com outras mutações da cápside associadas a Sunlenca, incluindo Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T e T107T/A/C. Quatro participantes apresentaram a ocorrência de Q67H + K70R na CA com ou sem A105T e/ou T107N. Um participante apresentou a ocorrência de K70N + N74K + T107T/N, um participante apresentou a ocorrência de N74D isoladamente, um participante apresentou a ocorrência de Q67Q/H isoladamente e um participante apresentou a ocorrência de Q67K + K70H. Oito participantes com falência virológica apresentaram a ocorrência de substituições de resistência a componentes do RBO.

As análises fenotípicas indicaram que os padrões de mutações M66I e Q67K + K70H estiveram associadas a uma diminuição na sensibilidade ao lenacapavir de 234 vezes (mediana) e 167 vezes, respetivamente, em comparação com o WT. O padrão de resistência Q67H + K70R + A105T ou T107N esteve associado a uma diminuição média de 195 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT, e Q67H + K70R isoladamente estiveram associadas a uma diminuição de 15 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT. A presença de mutações K70N + N74K esteve associada a uma diminuição de 289 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT, e a mutação Q67Q/H esteve associada a uma diminuição de 5,9 vezes na sensibilidade ao lenacapavir em comparação com o WT.

Resistência cruzada

A atividade antivírica *in vitro* de lenacapavir foi determinada num amplo espectro de mutantes sítio-dirigidos de VIH-1 e isolados de VIH-1 provenientes de doentes, com resistência às 4 principais classes de agentes antirretrovirais (INTR, INNTR, ITI e IP; n = 58), bem como em vírus resistentes a inibidores da maturação (n = 24) e vírus resistentes à classe dos inibidores da entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc e enfuvirtida; n = 42). Estes dados indicaram que lenacapavir permaneceu totalmente ativo contra todas as variantes testadas, demonstrando assim um perfil de resistência sem sobreposição. Adicionalmente, a atividade antivírica de lenacapavir em isolados de doentes não foi afetada pela presença de polimorfismos de Gag de ocorrência natural.

Efeitos no eletrocardiograma

Num estudo do QT/QTc de desenho paralelo, lenacapavir não teve qualquer efeito clinicamente relevante no intervalo QTcF. Em exposições supratrapêuticas de lenacapavir (9 vezes mais altas do que as exposições terapêuticas de Sunlenca), o aumento médio previsto (intervalo de confiança superior de 90%) no intervalo QTcF foi de 2,6 (4,8) ms, e não foi observada qualquer associação (p = 0,36) entre as concentrações plasmáticas observadas de lenacapavir e a alteração no QTcF.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de Sunlenca em participantes com VIH-1 multirresistente a fármacos baseia-se em dados de 156 semanas de um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo e parcialmente aleatorizado, o GS-US-200-4625 (“CAPELLA”).

O estudo CAPELLA foi realizado em 72 participantes com elevada experiência terapêutica com VIH-1 com resistência multiclasse. Os participantes tinham de ter uma carga viral ≥ 400 cópias/ml, resistência documentada a, pelo menos, dois medicamentos antirretrovirais de cada uma de pelo menos 3 das 4 classes de medicamentos antirretrovirais (INTR, INNTR, IP e ITI) e não mais de 2 medicamentos antirretrovirais totalmente ativos, das 4 classes de medicamentos antirretrovirais, restantes no início do estudo devido a resistência, intolerabilidade, acesso ao medicamento, contraindicação ou outras preocupações de segurança.

O estudo foi composto por duas coortes. Os participantes foram inscritos na coorte aleatorizada (coorte 1, $n = 36$) se apresentavam um declínio de ARN VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ em comparação com a consulta de seleção. Os participantes foram inscritos na coorte não aleatorizada (coorte 2, $n = 36$) se apresentavam um declínio de ARN VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ em comparação com a consulta de seleção ou depois de a coorte 1 ter atingido o respetivo tamanho de amostra planeado. Os participantes receberam a administração de 600 mg, 600 mg e 300 mg de lenacapavir por via oral nos dias 1, 2 e 8, respetivamente, seguido de 927 mg por via subcutânea no dia 15 e posteriormente, 927 mg por via subcutânea a cada 6 meses (ver secção 5.2).

No período em monoterapia funcional de 14 dias, os participantes na coorte 1 foram aleatorizados numa razão 2:1, em ocultação, para receber lenacapavir ou placebo, enquanto continuavam o respetivo regime em falência. Depois do período em monoterapia funcional, os participantes que tinham recebido Sunlenca continuaram a receber Sunlenca juntamente com um RBO; os participantes que tinham recebido placebo durante este período iniciaram Sunlenca juntamente com um RBO.

A maioria dos participantes na coorte 1 era do sexo masculino (72%), caucasianos (46%) ou negros (46%), e tinha entre 24 e 71 anos de idade (média [DP]: 52 [11,2] anos). No início do estudo, a carga viral e a contagem de células CD4+ medianas eram de $4,5 \log_{10}$ cópias/ml (intervalo de 2,33 a 5,40) e 127 células/mm^3 (intervalo de 6 a 827), respetivamente. A maioria (53%) dos participantes não tinha agentes totalmente ativos no respetivo regime inicial em falência.

Os participantes na coorte 2 iniciaram Sunlenca e RBO no Dia 1.

A maioria dos participantes na coorte 2 era do sexo masculino (78%), caucasianos (36%), negros (31%) ou asiáticos (33%), e tinha entre 23 e 78 anos de idade (média [DP]: 48 [13,7] anos). No início do estudo, a carga viral e a contagem de células CD4+ medianas eram de $4,5 \log_{10}$ cópias/ml (intervalo de 1,28 a 5,70) e 195 células/mm^3 (intervalo de 3 a 1296), respetivamente. Na coorte 2, 31% dos participantes não tinham agentes totalmente ativos, 42% tinham 1 agente totalmente ativo e 28% tinham 2 ou mais agentes totalmente ativos no respetivo regime em falência inicial.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de participantes na coorte 1 que alcançam uma redução $\geq 0,5 \log_{10}$ cópias/ml, desde o início do estudo, no ARN VIH-1 no final do período em monoterapia funcional. Os resultados da análise do parâmetro de avaliação primário demonstraram a superioridade de Sunlenca em comparação com placebo, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Proporção de participantes que alcançam uma diminuição $\geq 0,5 \log_{10}$ na carga vírica (coorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proporção de participantes que alcançam uma diminuição $\geq 0,5 \log_{10}$ na carga vírica	87,5%	16,7%
Diferença de tratamentos (IC de 95%); valor de <i>p</i>	70,8% (34,9% a 90,0%); <i>p</i> < 0,0001	

Os resultados nas semanas 26, 52 e 156 são fornecidos na Tabela 5 e Tabela 6.

Tabela 5: Resultados virológicos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 200 cópias/ml) nas semanas 26^a, 52^b e 156^c com Sunlenca mais RBO no estudo CAPELLA (coorte 1)

	Sunlenca mais RBO		
	Semana 26 n = 36	Semana 52 n = 36	Semana 156 n = 34 ^d
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	81%	83%	65% ^e
ARN VIH-1 < 200 cópias/ml	89%	86%	68% ^f
ARN VIH-1 $\geq$ 50 cópias/ml ^g	19%	14%	18%
ARN VIH-1 $\geq$ 200 cópias/ml ^g	11%	11%	15%
Sem dados virológicos na janela da semana 26, 52 ou 156	0	3%	18%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^h	0	0	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ⁱ e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ou < 200 cópias/ml	0	3%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	6%

a A semana 26 foi entre os dias 184 e 232 (inclusive).

b A semana 52 foi entre os dias 324 e 414 (inclusive).

c A semana 156 foi entre os dias 1052 e 1142 (inclusive).

d Dois participantes que concluíram o estudo CAPELLA antes da semana 156 foram excluídos da análise.

e Com base numa análise do tipo “missing = excluded” para imputação de valores em falta, 82% (23/28) dos participantes apresentavam ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 156.

f Com base numa análise do tipo “missing = excluded”, 86% (24/28) dos participantes apresentavam ARN VIH-1 < 200 cópias/ml na semana 156.

g Inclui participantes que tinham $\geq$ 50 cópias/ml ou $\geq$ 200 cópias/ml, respetivamente, na janela da semana 26 ou 52; participantes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; participantes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral $\geq$ 50 cópias/ml ou $\geq$ 200 cópias/ml, respetivamente.

h Inclui participantes que descontinuaram devido a AA ou morte em qualquer ponto temporal, desde o dia 1 até à janela temporal se isto resultou na ausência de dados virológicos referentes ao tratamento durante a janela especificada.

i Inclui participantes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Tabela 6: Resultados virológicos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) por covariáveis no início do estudo nas semanas 26^a, 52^b e 156^c com Sunlenca mais RBO no estudo CAPELLA (coorte 1)

	Sunlenca mais RBO		
	Semana 26 n = 36	Semana 52 n = 36	Semana 156 n = 34
Carga viral plasmática no início do estudo (cópias/ml)			
$\leq$ 100.000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100.000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
CD4+ no início do estudo (células/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
$\geq$ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Perfil de resistência a ITI no início do estudo			
Com resistência a ITI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Sem resistência a ITI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)

Número de agentes ARV totalmente ativos no RBO	Sunlenca mais RBO		
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Utilização de DGT e/ou DRV no RBO			
Com DTG e DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Com DTG, sem DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Sem DTG, com DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Sem DTG ou DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = antirretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; ITI = inibidor da transferência de cadeia da integrase; RBO = regime de base otimizado

a A janela da semana 26 foi entre os dias 184 e 232 (inclusive).

b A janela da semana 52 foi entre os dias 324 e 414 (inclusive).

c A janela da semana 156 foi entre os dias 1052 e 1142 (inclusive).

Na coorte 1, nas semanas 26, 52 e 156, a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4⁺ foi de 81 células/mm³ (intervalo: -101 a 522), 82 células/mm³ (intervalo: -194 a 467) e 157 células/mm³ (intervalo: -93 a 659), respetivamente.

Na coorte 2, na semana 26, 52 e 156, 81% (29/36), 72% (26/36) e 58% (21/36) dos participantes alcançaram um nível de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, respetivamente, e a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4⁺ foi de 98 células/mm³ (intervalo: -103 a 459), 113 células/mm³ (intervalo: -124 a 405) e 173 células/mm³ (intervalo: -168 a 455), respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sunlenca em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da infeção por VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao lenacapavir (AUC_{tau} , C_{max} e C_{vale}) foi 29% a 84% mais elevada em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica em comparação com participantes sem infeção por VIH-1 com base na análise farmacocinética da população.

Absorção

Administração oral

Lenacapavir é absorvido após administração oral com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem aproximadamente 4 horas após a administração de Sunlenca. A biodisponibilidade absoluta após administração oral de lenacapavir é baixa (aproximadamente 6 a 10%). Lenacapavir é um substrato da gp-P.

Os valores de AUC, C_{max} e T_{max} de lenacapavir foram comparáveis após administração de uma refeição com teor em gorduras baixo (~400 kcal, 25% de gordura) ou elevado (~1000 kcal, 50% de gordura) em comparação com o estado de jejum. Lenacapavir oral pode ser administrado com ou sem alimentos.

Administração subcutânea

Lenacapavir é completamente absorvido após administração subcutânea. Devido à libertação lenta a partir do local de administração subcutânea, o perfil de absorção de lenacapavir administrado por via subcutânea é complexo, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 84 dias após a dose.

Parâmetros farmacocinéticos

A exposição simulada ao lenacapavir em estado estacionário seguindo o regime posológico recomendado em participantes com VIH com elevada experiência terapêutica é fornecida na Tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros farmacocinéticos de lenacapavir após administração oral e subcutânea

Parâmetro Média (%CV) ^a	Dia 1 e 2: 600 mg (oral), Dia 8: 300 mg (oral), Dia 15: 927 mg (SC)		
	Dia 1 até ao Dia 15	Dia 15 até ao fim do mês 6	Estado estacionário
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C _{vale} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = coeficiente de variação; SC = subcutânea

a Exposição simulada utilizando a análise FC da população.

Distribuição

O volume de distribuição de lenacapavir em estado estacionário foi de 976 litros em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica com base na análise farmacocinética da população.

Lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,8%, com base em dados *in vivo*).

Biotransformação

Após uma dose intravenosa única de lenacapavir marcado radioativamente em participantes saudáveis, 76% da radioatividade total foi recuperada a partir das fezes e < 1% a partir da urina. Lenacapavir não modificado representou a fração predominante no plasma (69%) e nas fezes (33%). O metabolismo desempenhou um papel menor na eliminação de lenacapavir. Lenacapavir foi metabolizado através de oxidação, *N*-desalquilação, hidrogenação, hidrólise de amida, glucuronidação, conjugação com hexose, conjugação com pentose e conjugação com glutatona; primariamente através do CYP3A e da UGT1A1. Nenhum metabolito em circulação isolado foi responsável por mais de 10% da exposição plasmática relacionada com o fármaco.

Eliminação

A semivida mediana após administração oral e subcutânea variou entre 10 e 12 dias, e entre 8 e 12 semanas, respetivamente. A depuração de lenacapavir foi de 3,62 l/h em participantes com infeção por VIH-1 com elevada experiência terapêutica com base na análise farmacocinética da população.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após administração oral é não linear e inferior à dose proporcional no intervalo de doses entre 50 mg e 1800 mg.

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após injeção subcutânea (309 mg/ml) é proporcional à dose no intervalo de doses entre 309 mg e 927 mg.

Outras populações especiais

Idade, sexo e raça

As análises FC da população utilizando dados de estudos em adultos, incluindo um número limitado de participantes idosos (n = 5; ≥ 65 a 78 anos), não identificaram quaisquer diferenças relevantes na exposição ao lenacapavir devido à idade, sexo, raça/etnia ou peso.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo de fase 1 dedicado em participantes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). As exposições médias de lenacapavir (total e não ligado) foram entre 1,47 e 2,84 vezes e entre 2,61 e 5,03 vezes mais elevadas, para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente, em participantes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com participantes com função hepática normal. No entanto, este aumento não é considerado clinicamente relevante com base na resposta à exposição ao lenacapavir. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo dedicado em participantes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada ≥ 15 e < 30 ml/minuto). A exposição ao lenacapavir aumentou (84% e 162% para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente) em participantes com compromisso renal grave em comparação com participantes com função renal normal; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente relevante. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em doentes com doença renal terminal, incluindo doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2). Uma vez que lenacapavir se liga, aproximadamente, 99,8% às proteínas, não se prevê que a diálise altere a exposição ao lenacapavir.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Lenacapavir não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Lenacapavir não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos rasH2 com doses até 300 mg/kg/dia a cada 13 semanas, as quais resultaram em exposições de aproximadamente 60 vezes a exposição no ser humano com a dose humana recomendada (DHR).

Num estudo de 2 anos da carcinogenicidade em ratos, ocorreram sarcomas primários subcutâneos induzidos pelo tratamento com lenacapavir, associados a fibrose e a inflamação presentes nos locais de injeção em animais que receberam 927 mg/kg/dose uma vez a cada 13 semanas. 11/110 animais manifestaram sarcomas com a dose elevada, na qual cada animal teve até 16 locais de injeção — correspondendo a uma incidência $< 1\%$ do total de locais de injeção dos animais com a dose elevada. As concentrações do fármaco nos locais de depósito da injeção são difíceis de determinar, mas, sistemicamente, a dose de 927 mg/kg corresponde a 44 vezes a exposição humana à DHR. No nível sem efeitos adversos observados (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*), a dose de 309 mg/kg/dose corresponde a 25 vezes a exposição humana à DHR. Os ratos são propensos à formação de sarcomas no local da injeção subcutânea, mas, não se pode excluir uma relevância clínica considerando a longa duração do depósito do fármaco em humanos. Não ocorreram neoplasias associadas à exposição sistémica ao lenacapavir em qualquer dose.

Na descendência de ratos e coelhos fêmea tratadas com lenacapavir durante a gravidez, não se registaram efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Em ratos, a fertilidade masculina e feminina não foi afetada com exposições de lenacapavir até 8 vezes a exposição humana à DHR. Em ratos e coelhos, o desenvolvimento embriofetal não foi afetado com exposições até 21 e 172 vezes a exposição humana, respetivamente, à DHR. Em ratos, o desenvolvimento pré e pós-natal não foi afetado com exposições até 7 vezes a exposição humana à DHR.

Foi observada a transferência de lenacapavir em ratos, de mães para neonatos, num estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, mas não se sabe se o transporte ocorreu através da placenta ou

do leite; portanto, desconhece-se o potencial de lenacapavir passar para a placenta ou ser excretado no leite em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Copovidona
Estearato de magnésio (E572)
Poloxamero

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Sunlenca são embalados num blister transparente resistente à abertura por crianças de PVC/alumínio/cartão. O blister é embalado com exsicante de sílica-gel numa saqueta laminada flexível. Apresentação de 5 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1671/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM (SOLUÇÃO INJETÁVEL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sunlenca 464 mg solução injetável
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis unidose contém lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém macrogol (E1521) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

2 frascos para injetáveis unidose
2 dispositivos de acesso aos frascos para injetáveis
2 seringas
2 agulhas para injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1671/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (SOLUÇÃO INJETÁVEL)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sunlenca 464 mg solução injetável
lenacapavir
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTÃO DE APOIO - Apenas para Profissionais de Saúde INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO (SOLUÇÃO INJETÁVEL)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunlenca 464 mg solução injetável
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

FRASCO PARA INJETÁVEIS x2



DISPOSITIVO DE ACESSO AO FRASCO PARA INJETÁVEIS x2



SERINGA x2



AGULHA PARA INJEÇÃO 22G, 13 mm x2



NOTA: todos os componentes destinam-se a uma utilização única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para Profissionais de Saúde
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

ATENÇÃO!

- São necessárias **DUAS injeções de 1,5 ml** para a dose completa
- É necessária a utilização do **DISPOSITIVO DE ACESSO AO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

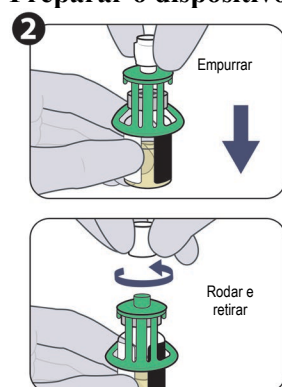
Certifique-se de que:

- O frasco para injetáveis e a seringa preparada contêm uma **solução amarela a castanha, sem partículas**
- O conteúdo **não está danificado**
- O produto **não está com prazo de validade expirado**

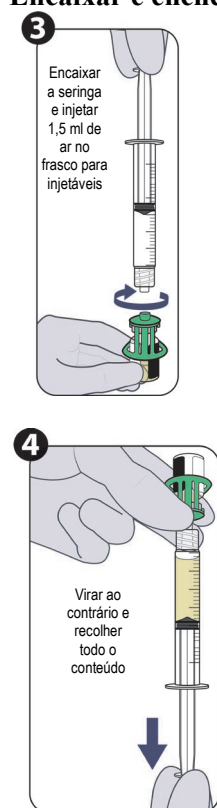
Preparar o frasco para injetáveis



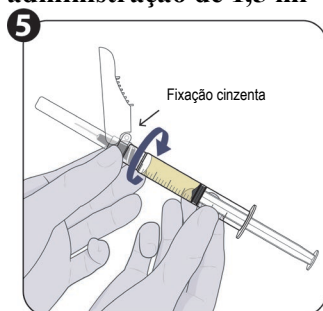
Preparar o dispositivo de acesso ao frasco para injetáveis



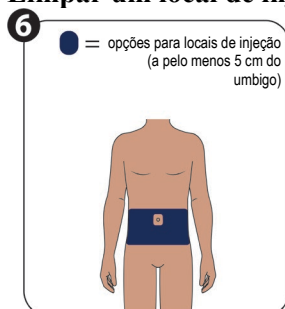
Encaixar e encher a seringa



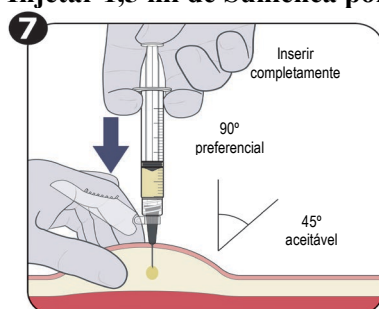
Encaixar a agulha para injeção 22G na seringa, expelir as bolhas de ar e preparar a administração de 1,5 ml



Limpar um local de injeção no abdômen do doente



Injetar 1,5 ml de Sunlenca por via subcutânea



Administrar a 2.ª injeção



INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM E SAQUETA (COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sunlenca 300 mg comprimidos revestidos por película
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

5 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Rasgue ou utilize uma tesoura para cortar pela linha pontilhada. [Saqueta apenas]

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1671/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sunlenca [Embalagem apenas]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Embalagem apenas]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN
[Embalagem apenas]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (Embalagem blister de 5 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos revestidos por película
lenacapavir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Dia 1 Tomar dois comprimidos

Data: / /

Dia 2 Tomar dois comprimidos

Data: / /

Dia 8 Tomar um comprimido

Data: / /

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Sunlenca 464 mg solução injetável lenacapavir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sunlenca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Sunlenca
3. Como utilizar Sunlenca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sunlenca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sunlenca e para que é utilizado

Sunlenca contém a substância ativa lenacapavir. Trata-se de um medicamento antirretroviral conhecido como inibidor da cápside.

Sunlenca é um medicamento de ação prolongada e **é utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovirais** para tratar o vírus da imunodeficiência humana (VIH) do tipo 1, o vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

É utilizado para tratar a infeção por VIH em adultos com opções de tratamento limitadas (por exemplo quando outros medicamentos antirretrovirais não são suficientemente eficazes ou não são adequados).

O tratamento com Sunlenca em associação com outros antirretrovirais diminui a quantidade de VIH no seu organismo. Isto irá melhorar o funcionamento do seu sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção por VIH.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Sunlenca

Não receba Sunlenca

- Se tem alergia ao lenacapavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- Se estiver a tomar algum destes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ **Não receba Sunlenca e informe imediatamente o seu médico** se achar que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Sunlenca

- **Fale com o seu médico ou farmacêutico se tem ou alguma vez teve doença grave do fígado, ou se os exames mostraram problemas com o seu fígado.** O seu médico irá avaliar cuidadosamente se deve tratá-lo com Sunlenca.

Enquanto estiver a utilizar Sunlenca

Assim que começar a utilizar Sunlenca, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infeção.**
- **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informação, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.
- **Reações onde Sunlenca é injetado.**
- Pode ocorrer um caroço ou massa endurecida no local da injeção. Em alguns casos, estes caroços permanecem durante mais de um ano e, em alguns casos, podem não desaparecer. Se este não tiver desaparecido aquando da próxima injeção, informe o seu médico. Para obter mais informação, ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

As consultas regulares são importantes

É importante que **compareça às consultas planeadas** para lhe ser administrada a injeção de Sunlenca, para controlar a sua infeção por VIH e impedir que a sua doença piore. Fale com o seu médico se estiver a pensar em parar o tratamento. Se se atrasar para receber a sua injeção de Sunlenca, ou se parar de receber Sunlenca, terá de tomar outros medicamentos para tratar a sua infeção por VIH e reduzir o risco de desenvolver resistência viral.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade. A utilização de Sunlenca em doentes com menos de 18 anos de idade ainda não foi estudada, pelo que não se sabe quão seguro e eficaz o medicamento é nesse grupo etário.

Outros medicamentos e Sunlenca

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Sunlenca pode interferir com outros medicamentos. Isto pode impedir que Sunlenca ou outros medicamentos funcionem corretamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Sunlenca:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
 - **hipericão (*Hypericum perforatum*)**, um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade
- Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não receba a injeção de Sunlenca e informe o seu médico imediatamente.**

Fale com o seu médico especialmente se estiver a tomar:

- antibióticos contendo:
 - rifabutina
- anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia e prevenir convulsões (ataques epiléticos), contendo:
 - oxcarbazepina ou fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar o VIH, contendo:
 - atazanavir/cobicistate, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou etravirina
- medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca, contendo:
 - di-hidroergotamina ou ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar, contendo:
 - sildenafil ou tadalafil
- medicamentos utilizados para tratar a impotência, contendo:
 - vardenafil
- corticosteroides (também conhecidos como “esteroides”) tomados por via oral ou dados por injeção utilizados para tratar alergias, doenças intestinais inflamatórias e várias outras doenças que envolvem inflamação no seu organismo, contendo:
 - dexametasona ou hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol, contendo:
 - lovastatina ou sinvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas do coração, contendo:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ajudá-lo a dormir, contendo:
 - midazolam ou triazolam.
- anticoagulantes utilizados para prevenir e tratar coágulos de sangue, contendo:
 - rivaroxabano, dabigatrano ou edoxabano

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos** ou se começar a tomar qualquer um destes medicamentos durante o tratamento com Sunlenca. Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Sunlenca é um medicamento de ação prolongada. Se, depois de falar com o seu médico, decidir parar o seu tratamento ou mudar para outro, deve saber que podem permanecer níveis baixos de lenacapavir (a substância ativa de Sunlenca) no seu sistema durante muitos meses após a sua última injeção. Estes níveis baixos remanescentes não deverão afetar outros medicamentos antirretrovirais que tomar posteriormente para tratar a sua infeção por VIH. Outros medicamentos, no entanto, poderão ser afetados pelos níveis baixos de lenacapavir no seu sistema se os tomar dentro de 9 meses após a sua última injeção de Sunlenca. Deve verificar junto do seu médico se poderá tomar tais medicamentos depois de parar o tratamento com Sunlenca.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Como medida de precaução, deve evitar a utilização de Sunlenca durante a gravidez, exceto se o seu médico lhe disser o contrário.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Sunlenca tenha qualquer efeito sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sunlenca contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Sunlenca

Sunlenca é **utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovirais** para tratar a infeção por VIH. O seu médico irá aconselhar que medicamentos tem de tomar para tratar a sua infeção por VIH e quando tem de os tomar.

O seu tratamento com Sunlenca começa com comprimidos que toma por via oral, seguido de injeções dadas pelo seu médico ou enfermeiro, conforme descrito abaixo.

Fale com o seu médico antes de tomar os comprimidos. Receberá informação sobre quando começar a tomar os seus comprimidos e quando será marcada a sua consulta para as primeiras injeções.

Dia 1 do tratamento:

- Dois comprimidos tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.

Dia 2 do tratamento:

- Dois comprimidos tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.

Dia 8 do tratamento:

- Um comprimido tomado por via oral. Este pode ser tomado com ou sem alimentos.

Dia 15 do tratamento:

- Duas injeções no abdómen (barriga) dadas ao mesmo tempo pelo seu médico ou enfermeiro.

A cada 6 meses:

- Duas injeções no abdómen dadas ao mesmo tempo pelo seu médico ou enfermeiro.

Se lhe for administrado mais Sunlenca solução injetável do que deveria

Este medicamento ser-lhe-á administrado pelo seu médico ou por um enfermeiro, por isso é improvável que lhe seja dado demasiado. Se estiver preocupado, informe o médico ou um enfermeiro.

Caso se esqueça de uma injeção de Sunlenca

- É importante que **compareça às consultas planeadas a cada 6 meses** para lhe serem administradas as suas injeções de Sunlenca. Isto ajudará a controlar a sua infeção por VIH e a impedir que a sua doença piore.
- Se achar que não consegue comparecer à consulta para as suas injeções, ligue ao seu médico assim que possível para falar sobre as suas opções de tratamento.

Caso se esqueça dos comprimidos ou caso os vomite, consulte o folheto informativo dos comprimidos de Sunlenca.

Se parar Sunlenca

Não pare Sunlenca solução injetável sem falar com o seu médico. Continue a receber as injeções de Sunlenca enquanto o seu médico recomendar. A interrupção do tratamento com Sunlenca pode afetar gravemente a sua resposta a tratamentos futuros para o VIH.

→ Fale com o seu médico se quiser parar de receber as injeções de Sunlenca.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunitário enfraquecido), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento para o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que este lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- **Doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do organismo, após começar a tomar medicamentos para a sua infeção por VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
 - palpitações, tremores ou hiperatividade

→ Se observar estes ou quaisquer outros sintomas de inflamação ou infeção, **informe o seu médico imediatamente.**

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- **Reações onde Sunlenca é injetado.**
Os sintomas podem incluir:
 - dor e mal-estar
 - um caroço ou massa endurecida, que pode demorar mais tempo a desaparecer do que outras reações no local da injeção ou que pode não desaparecer
 - reação inflamatória como rubor, prurido e tumefação
 - ferida aberta na pele

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- **Sentir-se enjoado** (náuseas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sunlenca

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sunlenca

A substância ativa é lenacapavir. Cada frasco para injetáveis unidose contém 463,5 mg de lenacapavir.

Os outros componentes são

Macrogol (E1521), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Sunlenca e conteúdo da embalagem

Sunlenca solução injetável (injetável) é uma solução límpida, amarela a castanha, sem partículas visíveis. Sunlenca é fornecido em dois frascos para injetáveis de vidro, cada um contendo 1,5 ml de solução injetável. Estes frascos para injetáveis são incluídos num *kit* de administração que também contém 2 dispositivos de acesso aos frascos para injetáveis (um dispositivo que permitirá ao seu médico ou a um enfermeiro retirar Sunlenca do frasco para injetáveis), 2 seringas descartáveis e 2 agulhas para injeção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização — Sunlenca 464 mg solução injetável

A sua embalagem contém

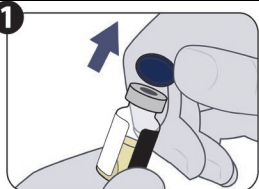
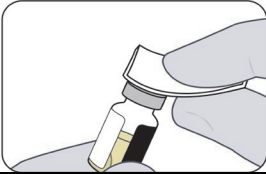
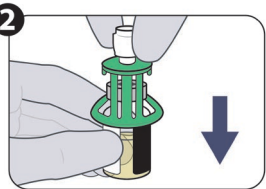
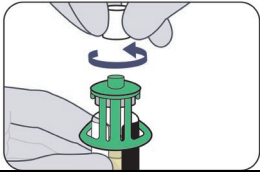
2 x frascos para injetáveis	
2 x dispositivos de acesso aos frascos para injetáveis	
2 x seringas	
2 x agulhas para injeção 22G, 13 mm	

Todos os componentes destinam-se a uma utilização única.

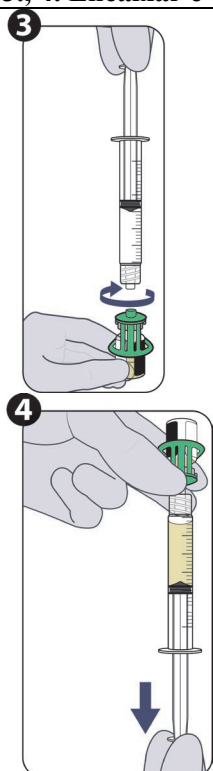
Uma dose completa requer **duas injeções de 1,5 ml**. É necessária a utilização do **dispositivo de acesso ao frasco para injetáveis**.

Certifique-se de que:

- O frasco para injetáveis e a seringa preparada contêm uma **solução amarela a castanha e sem partículas**
- O conteúdo **não está danificado**
- O produto **não está com o prazo de validade expirado**

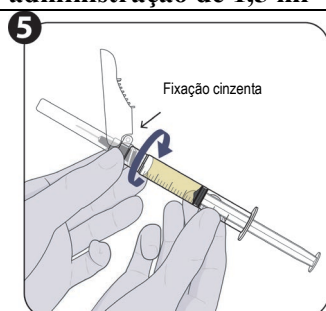
1. Preparar o frasco para injetáveis	
	Retirar a tampa.
	Limpar a rolha do frasco para injetáveis com um toalhete de álcool.
2. Preparar o dispositivo de acesso ao frasco para injetáveis	
	Empurrar.
	Rodar e retirar.

3., 4. Encaixar e encher a seringa

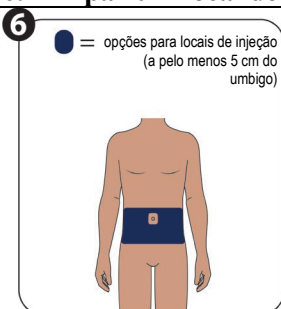


- Encaixar a seringa e injetar 1,5 ml de ar no frasco para injetáveis.
- Virar ao contrário e recolher todo o conteúdo.

5. Fixar a agulha para injeção 22G na seringa, expelir as bolhas de ar e preparar a administração de 1,5 ml

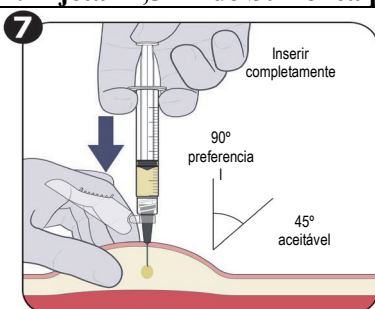


6. Limpar um local de injeção no abdômen do doente



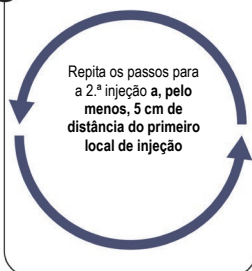
Opções para locais de injeção (a pelo menos 5 cm do umbigo)

7. Injetar 1,5 ml de Sunlenca por via subcutânea



8. Administrar a 2.^a injeção

8



Folheto informativo: Informação para o doente

Sunlenca 300 mg comprimidos revestidos por película lenacapavir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sunlenca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sunlenca
3. Como tomar Sunlenca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sunlenca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sunlenca e para que é utilizado

Sunlenca contém a substância ativa lenacapavir. Trata-se de um medicamento antirretroviral conhecido como inibidor da cápside.

Sunlenca é utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovirais para tratar o vírus da imunodeficiência humana (VIH) do tipo 1, o vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

É utilizado para tratar a infeção por VIH em adultos com opções de tratamento limitadas (por exemplo, quando outros medicamentos antirretrovirais não são suficientemente eficazes ou não são adequados).

O tratamento com Sunlenca em associação com outros antirretrovirais diminui a quantidade de VIH no seu organismo. Isto irá melhorar o funcionamento do seu sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção por VIH.

O seu médico irá dar-lhe aconselhamento para tomar comprimidos de Sunlenca antes de lhe serem administradas injeções de Sunlenca pela primeira vez.

2. O que precisa de saber antes de tomar Sunlenca

Não tome Sunlenca

- Se tem alergia ao lenacapavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

- Se estiver a tomar algum destes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ Não tome Sunlenca e informe imediatamente o seu médico se achar que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Sunlenca

- **Fale com o seu médico ou farmacêutico se tem ou alguma vez teve doença grave do fígado, ou se os exames mostraram problemas com o seu fígado.** O seu médico irá considerar cuidadosamente se deve tratá-lo com Sunlenca.

Enquanto estiver a utilizar Sunlenca

Assim que começar a utilizar Sunlenca, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infeção.**

→ Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente. Para obter mais informação, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade. A utilização de Sunlenca em doentes com menos de 18 anos de idade ainda não foi estudada, pelo que não se sabe quão seguro e eficaz o medicamento é neste grupo etário.

Outros medicamentos e Sunlenca

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Sunlenca pode interferir com outros medicamentos. Isto pode impedir que Sunlenca ou outros medicamentos funcionem corretamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Sunlenca:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose
- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não tome Sunlenca e informe o seu médico imediatamente.**

Fale com o seu médico especialmente se estiver a tomar:

- antibióticos contendo:
 - rifabutina
- anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia e prevenir convulsões (ataques epiléticos), contendo:
 - oxcarbazepina ou fenobarbital

- medicamentos utilizados para tratar o VIH, contendo:
 - atazanavir/cobicistate, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir ou etravirina
- medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca, contendo:
 - di-hidroergotamina ou ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar, contendo:
 - sildenafil ou tadalafil
- medicamentos utilizados para tratar a impotência, contendo:
 - vardenafil
- corticosteroides (também conhecidos como “esteroides”) tomados por via oral ou dados por injeção utilizados para tratar alergias, doenças intestinais inflamatórias e várias outras doenças que envolvem inflamação no seu organismo, contendo:
 - dexametasona ou hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol, contendo:
 - lovastatina ou sinvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas do coração, contendo:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ajudá-lo a dormir, contendo:
 - midazolam ou triazolam.
- anticoagulantes utilizados para prevenir e tratar coágulos de sangue, contendo:
 - rivaroxabano, dabigatrano ou edoxabano

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos** ou se começar a tomar qualquer um destes medicamentos durante o tratamento com Sunlenca. Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Como medida de precaução, deve evitar a utilização de Sunlenca durante a gravidez, exceto se o seu médico lhe disser o contrário.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Sunlenca tenha qualquer efeito sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sunlenca contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Sunlenca

Sunlenca é **utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovirais** para tratar a infeção por VIH. O seu médico irá aconselhar que medicamentos tem de tomar para tratar a sua infeção por VIH e quando tem de os tomar.

O seu tratamento com Sunlenca começa com comprimidos que toma por via oral, seguido de injeções dadas pelo seu médico ou enfermeiro, conforme descrito abaixo.

Fale com o seu médico antes de tomar os comprimidos. Receberá informação sobre quando começar a tomar os seus comprimidos e quando será marcada a sua consulta para as primeiras injeções.

Dia 1 do tratamento:

- Dois comprimidos tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.

Dia 2 do tratamento:

- Dois comprimidos tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.

Dia 8 do tratamento:

- Um comprimido tomado por via oral. Este pode ser tomado com ou sem alimentos.

Dia 15 do tratamento:

- Duas injeções no abdómen (barriga) dadas ao mesmo tempo pelo seu médico ou enfermeiro.

A cada 6 meses:

- Duas injeções no abdómen dadas ao mesmo tempo pelo seu médico ou enfermeiro.

Se tomar mais Sunlenca do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente para obter aconselhamento. Se tomar mais do que a dose recomendada de Sunlenca, poderá ter um risco mais elevado de efeitos indesejáveis (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

É importante não esquecer uma dose dos comprimidos de Sunlenca.

Caso se tenha esquecido de tomar os seus comprimidos, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Se vomitar até 3 horas depois de tomar Sunlenca comprimidos, contacte o seu médico imediatamente e tome mais dois comprimidos. Se vomitar mais de 3 horas depois de tomar Sunlenca, não tem de tomar mais comprimidos até à próxima toma dos comprimidos ou injeções seguintes.

Caso se esqueça de uma injeção de Sunlenca

- É importante que compareça às **consultas planeadas a cada 6 meses** para lhe serem administradas as injeções de Sunlenca. Isto ajudará a controlar a sua infeção por VIH e a impedir que a sua doença piore.
- Se achar que não consegue comparecer à consulta para as suas injeções, ligue ao seu médico assim que possível para falar sobre as suas opções de tratamento.

Não pare de tomar Sunlenca

Não pare de tomar Sunlenca sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Sunlenca pode afetar gravemente a sua resposta a tratamentos futuros para o VIH.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrem em pessoas com um

sistema imunitário enfraquecido), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infecções prévias logo após iniciar o tratamento para o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que este lute contra infecções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.

- **Doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do organismo, após começar a tomar medicamentos para a sua infecção por VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
 - palpitações, tremores ou hiperatividade

→ Se observar estes ou quaisquer outros sintomas de inflamação ou infecção, **informe o seu médico imediatamente**.

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- **Sentir-se enjoado** (náuseas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sunlenca

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sunlenca

A substância ativa é lenacapavir. Cada comprimido contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido

Manitol (E421), celulose microcristalina (E460), croscarmellose sódica (E468), copovidona, estearato de magnésio (E572), poloxâmero (ver secção 2, *Sunlenca contém sódio*).

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Sunlenca e conteúdo da embalagem

Sunlenca comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película beges, em forma de cápsula, gravados com “GSI” num lado do comprimido e “62L” no outro lado do comprimido. Sunlenca é fornecido num blister de 5 comprimidos rodeado por um cartão blister. O blister está colocado no interior de uma saqueta com película. A saqueta com película contém um excicante de sílica-gel que tem de ser mantido dentro da saqueta com película para ajudar a proteger os seus comprimidos. A sílica-gel está contida numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser ingerida.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.