

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 464 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial monodosis contiene lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir en 1,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de amarilla a marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sunlenca inyectable, en combinación con otro(s) fármaco(s) antirretroviral(es), está indicado para el tratamiento de adultos con infección por el VIH-1 multirresistente a fármacos para los que, de otro modo, no es posible preparar una pauta de tratamiento antiviral supresor (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario.

Antes de iniciar el tratamiento con lenacapavir, el profesional sanitario debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se comprometan a cumplir con el calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración del fármaco para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencias asociadas a dosis omitidas. Además, el profesional sanitario debe asesorar a los pacientes sobre la importancia de cumplir con un tratamiento de base optimizado (TBO) para reducir aún más el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencias.

Si se interrumpe Sunlenca, es fundamental adoptar una pauta de tratamiento antirretroviral alternativa completamente supresora, cuando sea posible, a más tardar 28 semanas después de la inyección final de Sunlenca (ver sección 4.4).

Posología

Inicio

La dosis recomendada de Sunlenca para el día 1 y el día 2 de tratamiento es de 600 mg al día por vía oral. La dosis recomendada para el día 8 de tratamiento es de 300 mg por vía oral. Posteriormente, la dosis recomendada para el día 15 de tratamiento es de 927 mg administrados mediante inyección subcutánea.

Los comprimidos orales se pueden tomar con o sin alimentos (ver la Ficha Técnica de Sunlenca comprimidos).

Mantenimiento

La dosis recomendada es de 927 mg de Sunlenca administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 6 meses (26 semanas) a partir de la fecha de la última inyección (+/- 2 semanas).

Tabla 1: Pauta de tratamiento recomendada para Sunlenca: pauta posológica de inicio y mantenimiento

Momento de tratamiento	
Dosis de Sunlenca: inicio	
Día 1	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 2	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 8	300 mg por vía oral (1 comprimido de 300 mg)
Día 15	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones de 1,5 ml ^a)
Dosis de Sunlenca: mantenimiento	
Cada 6 meses (26 semanas) ^b +/-2 semanas	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones de 1,5 ml ^a)

a Dos inyecciones, cada una en un lugar distinto del abdomen.

b A partir de la fecha de la última inyección.

Dosis omitidas

Durante el período de mantenimiento, si han transcurrido más de 28 semanas desde la última inyección y es clínicamente adecuado continuar el tratamiento con Sunlenca, se debe reanudar la pauta posológica desde el día 1 (ver tabla 1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). No se ha estudiado Sunlenca en pacientes con nefropatía terminal (ClCr < 15 ml/min o que están recibiendo terapia de reemplazo renal) (ver sección 5.2), por lo tanto, se debe utilizar Sunlenca con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado Sunlenca en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2), por tanto, Sunlenca se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sunlenca en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Las inyecciones de Sunlenca se deben administrar en el abdomen (dos inyecciones, cada una en un lugar distinto) por un profesional sanitario (ver sección 6.6). Para las instrucciones de preparación y

administración, ver las “Instrucciones de uso” del prospecto. Las “Instrucciones de uso” también se encuentran disponibles en forma de tarjeta en el kit de inyección.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, como:

- antimicobacterianos: rifampicina
- antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína
- productos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Riesgo de resistencia tras la interrupción del tratamiento

Si se interrumpe Sunlenca, para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral, es fundamental adoptar una pauta de tratamiento antirretroviral alternativa completamente supresora, cuando sea posible, a más tardar 28 semanas después de la inyección final de Sunlenca.

En caso de sospecha de fracaso virológico, se debe adoptar una pauta de tratamiento alternativa, de ser posible.

Uso de otros medicamentos tras interrumpir lenacapavir

Si se interrumpe Sunlenca, concentraciones residuales de lenacapavir pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante períodos prolongados. Estas concentraciones pueden afectar a las exposiciones de otros medicamentos (es decir, sustratos sensibles de CYP3A) iniciados en los 9 meses siguientes a la última dosis subcutánea de Sunlenca (ver sección 4.5). No se prevé que estas concentraciones afecten a las exposiciones de otros fármacos antirretrovirales que se inicien tras interrumpir Sunlenca.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes que ni Sunlenca ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH y que todavía pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inductores moderados de CYP3A y P-gp (p. ej. efavirenz) (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 juntos (es decir, todas las 3 vías), como atazanavir/cobicistat (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir es un sustrato de CYP3A, P-gp y UGT1A1. Los inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, tales como rifampicina, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). Los inductores moderados de CYP3A y P-gp, tales como efavirenz, también pueden reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (es decir, todas las 3 vías), tales como atazanavir/cobicistat, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración de inhibidores potentes de CYP3A4 en monoterapia (p. ej., voriconazol) o de inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp juntos (p. ej., cobicistat) no da lugar a un aumento clínicamente significativo de las exposiciones a lenacapavir.

Efecto de lenacapavir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Lenacapavir es un inhibidor moderado de CYP3A. Se recomienda precaución si se administra Sunlenca de forma concomitante con un sustrato sensible de CYP3A con un margen terapéutico estrecho. Lenacapavir no es un inhibidor clínicamente significativo de P-gp ni BCRP y no inhibe los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (*organic-anion-transporting polypeptides*, OATP).

Tabla 2: Interacciones entre Sunlenca y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C_{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b,c} (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{máx} : ↓ 55 %	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
Rifabutina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.</p>	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenitoína	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>La administración concomitante de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína con lenacapavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.</p>	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital		<p>No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).</p> <p>Se debe considerar el uso de otros antiepilepticos.</p>
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>La administración concomitante de Hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.</p>	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{máx} : ↑ 560 %	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{máx} : ↓ 36 %	
Etravirina Nevirapina Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. La administración concomitante de etravirina, nevirapina o tipranavir/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{máx} : ↑ 110 %	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{máx} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interacción no estudiada. La administración concomitante de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % C _{máx} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{máx} : ↑ 23 %	No se requiere ajuste de dosis de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS ERGÓTICOS		
Dihidroergotamina Ergotamina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución cuando se administre dihidroergotamina o ergotamina de forma concomitante con Sunlenca.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de los inhibidores de PDE-5 puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar: No se recomienda la administración concomitante de tadalafil. Uso de inhibidores de PDE-5 para disfunción eréctil: Sildenafil: Se recomienda una dosis inicial de 25 mg. Vardenafilo: No más de 5 mg en un período de 24 horas. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> • Para el uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas • Para el uso una vez al día: la dosis no debe exceder los 2,5 mg
CORTICOESTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	La administración concomitante de Sunlenca con corticoesteroides cuyas exposiciones aumentan significativamente con inhibidores de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Iniciar la administración con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente junto con un control de seguridad.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Iniciar lovastatina y simvastatina con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente junto con un control de seguridad (p. ej., miopatía).
Atorvastatina		No se requiere ajuste de dosis de atorvastatina.
Pitavastatina ^{d,i,l} (2 mg dosis única; administración simultánea o 3 días después de lenacapavir)	Pitavastatina: AUC:↔ C _{máx} :↔	No se requiere ajuste de dosis de pivatastatina ni rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{d,i,m} (5 mg dosis única)	Rosuvastatina: AUC:↑ 31 % C _{máx} :↑ 57 %	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interacción no estudiada. Se puede aumentar la concentración plasmática de digoxina con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución y un control de la concentración terapéutica de digoxina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dosis única; vía oral; administración simultánea)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{máx} : ↑ 94 % 1-hidroximidazolam°: AUC: ↓ 24 % C _{máx} : ↓ 46 %	Se recomienda precaución cuando se administre midazolam o triazolam de forma concomitante con Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dosis única; vía oral; 1 día después de lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{máx} : ↑ 116 % 1-hidroximidazolam°: AUC: ↓ 16 % C _{máx} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de triazolam puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) Rivaroxabán Dabigatrán Edoxabán	Interacción no estudiada. Se puede aumentar la concentración plasmática de ACOD con la administración concomitante de lenacapavir.	Debido al posible riesgo de sangrado, se puede requerir ajustar la dosis de los ACOD. Consulte la Ficha Técnica del ACOD para obtener más información sobre el uso en combinación con inhibidores moderados de CYP3A y P-gp combinados.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg dos veces al día/200 mg dos veces al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. Se puede aumentar la concentración plasmática de lenacapavir con la administración concomitante de itraconazol o ketoconazol.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una vez al día, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de famotidina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol Progestinas	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y progestinas pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	No se requiere ajuste de dosis de etinilestradiol ni de progestinas.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
<i>HORMONAS DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO</i>		
17β-estradiol Antiandrógenos Progestágeno Testosterona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	No se requiere ajuste de dosis de estas hormonas de afirmación de género.

- a En ayunas.
- b Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 300 mg en dosis única administrado por vía oral.
- c Evaluado como un inductor potente de CYP3A y un inductor de P-gp y UGT.
- d Con alimentos.
- e Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor de UGT1A1 y P-gp.
- f Evaluado como un inductor moderado CYP3A y un inductor de P-gp.
- g Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor de P-gp.
- h Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor e inductor de P-gp.
- i Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 600 mg en dosis única seguidos de una pauta de carga de 600 mg dos veces al día durante 2 días; se administraron dosis únicas de 600 mg de lenacapavir con cada medicamento administrado de forma concomitante.
- j Evaluado como un sustrato de P-gp.
- k Tenofovir alafenamida es convertido en tenofovir *in vivo*.
- l Evaluado como un sustrato de OATP.
- m Evaluado como un sustrato de BCRP.
- n Evaluado como un sustrato de CYP3A.
- o Principal metabolito activo de midazolam.
- p Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A.
- q Este estudio se realizó utilizando una dosis de carga de 400 mg de voriconazol dos veces al día durante un día, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lenacapavir en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de lenacapavir en términos de embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sunlenca durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con Sunlenca.

Lactancia

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Se desconoce si lenacapavir se excreta en la leche materna. Tras la administración a ratas durante el embarazo y la lactancia, se detectaron concentraciones bajas de lenacapavir en el plasma de las crías lactantes, sin efectos en estas.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina en seres humanos. Los estudios en animales indican que no hay efectos de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se prevé que la influencia de Sunlenca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes adultos con VIH altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos fueron reacciones en la zona de inyección (RZI) (63 %) y náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se presenta una tabla de reacciones adversas. La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia ^a	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuencia no conocida	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	reacciones en la zona de inyección ^b

a Frecuencia basada en todos los pacientes (cohortes 1 y 2) en CAPELLA (ver sección 5.1).

b Incluye hinchazón de la zona de inyección, dolor, nódulo, eritema, induración, prurito, extravasación, molestia, masa, hematoma, edema y úlcera.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Reacciones locales en la zona de inyección

La mayoría de los pacientes tuvieron RZI leves (Grado 1, 42 %) o moderadas (Grado 2, 18 %). Un tres por ciento de los pacientes experimentaron una RZI grave (Grado 3) que se resolvió en un plazo de 1 a 8 días. Ningún paciente experimentó una RZI de Grado 4. La mediana de la duración de todas las RZI, excepto nódulos e induraciones, fue de 6 días. La mediana de la duración de los nódulos y las induraciones fue de 180 y 118 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Sunlenca consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo el control de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Debido a que el grado de unión a proteínas de lenacapavir es elevado, es poco probable que se elimine de forma considerable mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; otros antivirales. Código ATC: J05AX31

Mecanismo de acción

Lenacapavir es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA). Lenacapavir inhibe la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico, incluida la captación nuclear de ADN proviral del VIH-1 mediada por la cápside (al bloquear la unión de proteínas de importación nuclear a la cápside), el ensamblaje y la liberación del virus (al interferir en la función de Gag/Gag-Pol, reduciendo la producción de subunidades CA), y la formación del núcleo de la cápside (al alterar la velocidad de asociación de las subunidades de la cápside, lo que resulta en cápsides malformadas).

Actividad antiviral y selectividad *in vitro*

Se evaluó la actividad antiviral de lenacapavir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ y de selectividad (CC₅₀/CE₅₀) oscilaron entre 30 y 190 pM y entre 140.000 y >1.670.000, respectivamente, para la cepa salvaje (WT) del virus VIH-1. La CE₉₅ ajustada a proteínas de lenacapavir fue 4 nM (3,87 ng por ml) en la línea celular T MT-4 para la cepa salvaje del virus VIH-1.

En un estudio de lenacapavir en combinación con fármacos representativos de las principales clases de antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos [ITIAN], inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN], inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa [INSTI] e inhibidores de la proteasa [IP]), se observaron efectos antivirales sinérgicos. No se observó antagonismo para estas combinaciones.

Lenacapavir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir fue entre 15 y 25 veces menos activo frente a aislados del VIH-2 en comparación con el VIH-1.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado variantes del VIH-1 con sensibilidad reducida a lenacapavir en cultivo celular. En estudios de selección de resistencia *in vitro* con lenacapavir se identificaron 7 mutaciones en la CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S y T107N, individualmente o como una combinación de dos mutaciones. La sensibilidad fenotípica a lenacapavir fue entre 4 y >3.226 veces menor en comparación con el virus WT. Las variantes del VIH-1 con una reducción de la sensibilidad a lenacapavir de >10 veces en comparación con el virus WT mostraron una capacidad de replicación reducida en linfocitos

T CD4+ y macrófagos humanos primarios (0,03 – 28 % y 1,9 – 72 % respecto al virus WT, respectivamente).

En GS-US-200-4625 (“CAPELLA”), el 29 % (21/72) de los pacientes altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos cumplieron los criterios para los análisis de resistencia hasta la semana 52 (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico [respuesta virológica subóptima en la semana 4, rebote viral o viremia en la última visita]) y fueron analizados para detectar la aparición de mutaciones asociadas a lenacapavir. Se detectaron mutaciones en la cápside asociadas a lenacapavir en el 11,1 % (n = 8) de estos pacientes. Se observó la mutación M66I en la CA en el 8,3 % (n = 6) de los pacientes, individualmente o junto con otras mutaciones de la cápside asociadas a Sunlenca, incluidas las mutaciones N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C y T107A. Un paciente desarrolló una mutación K70H en la CA junto con una mutación T107T/N, y un paciente desarrolló una mutación Q67H y una mutación K70R en la CA.

Los análisis fenotípicos indicaron que las mutaciones M66I y K70H estaban asociadas a una reducción media de la sensibilidad de lenacapavir de 234 y 265 veces, respectivamente, en comparación con la cepa WT.

El patrón de resistencia de Q67H + K70R en la CA estuvo asociado a una reducción de la sensibilidad a lenacapavir de 15 veces.

Resistencia cruzada

Se determinó la actividad antiviral *in vitro* de lenacapavir frente a una amplia gama de cepas de VIH-1 mutantes de sitio dirigido y de aislados de VIH-1 derivados de pacientes con resistencia a las 4 clases principales de medicamentos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, INSTI e IP; n = 58), así como frente a virus resistentes a inhibidores de la maduración (n = 24) y a virus resistentes a la clase de inhibidores de la entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc y enfuvirtida; n = 42). Estos datos indicaron que lenacapavir permaneció plenamente activo frente a todas las variantes analizadas, lo que demuestra un perfil de resistencia sin solapamiento. Asimismo, la actividad antiviral de lenacapavir en aislados de pacientes no se vio afectada por la presencia de polimorfismos naturales en Gag.

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio de diseño paralelo del intervalo QT/QTc, lenacapavir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTcF. Con exposiciones supraterapéuticas a lenacapavir (9 veces más altas que las exposiciones terapéuticas a Sunlenca), el aumento medio previsto (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) del intervalo QTcF fue de 2,6 (4,8) ms, y no hubo relación (p = 0,36) entre las concentraciones plasmáticas de lenacapavir y el cambio en el QTcF observados.

Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de Sunlenca en pacientes infectados por el VIH-1, altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos con multiresistencia a fármacos se basan en datos de 52 semanas de un estudio multicéntrico, parcialmente aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GS-US-200-4625 (“CAPELLA”).

El estudio CAPELLA se llevó a cabo en 72 pacientes altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos con VIH-1 resistente a múltiples clases de fármacos. Los pacientes debían tener una carga viral ≥ 400 copias/ml, resistencia documentada a, como mínimo, dos medicamentos antirretrovirales de cada una de al menos 3 de las 4 clases de medicamentos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, IP e INSTI) y un máximo de 2 medicamentos antirretrovirales totalmente activos de las 4 clases principales restantes en el momento basal debido a resistencia, intolerancia, acceso al medicamento, contraindicación u otros motivos de seguridad.

El ensayo constaba de dos cohortes. Los pacientes con una reducción del ARN del VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ en comparación con la visita de selección fueron incluidos en la cohorte aleatorizada (Cohorte 1, n = 36). Los pacientes con una reducción del ARN del VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ en comparación con la visita de selección o los pacientes que se incorporaron después de que se alcanzara el tamaño de muestra

previsto para la cohorte 1 fueron incluidos en la cohorte no aleatorizada (Cohorte 2, n = 36). Los pacientes recibieron 600 mg, 600 mg y 300 mg de lenacapavir por vía oral en los días 1, 2 y 8, respectivamente, seguidos de 927 mg por vía subcutánea el día 15 y de 927 mg por vía subcutánea cada 6 meses a partir de entonces (ver sección 5.2).

En el período de monoterapia funcional de 14 días, los pacientes en la cohorte 1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 en condiciones ciegas a recibir lenacapavir o placebo, a la vez que continuaban con la pauta fallida. Tras el período de monoterapia funcional, los pacientes que habían recibido Sunlenca continuaron el tratamiento con Sunlenca junto con un TBO; los pacientes que habían recibido placebo durante este período comenzaron el tratamiento con Sunlenca junto con un TBO.

La mayoría de los pacientes de la cohorte 1 eran hombres (72 %), blancos (46 %) o negros (46 %) y tenían entre 24 y 71 años (media [DE]: 52 [11,2] años). Al inicio del estudio, la mediana de la carga viral y los recuentos de células CD4+ fueron de 4,5 log₁₀ copias/ml (intervalo: de 2,33 a 5,40) y 127 células/mm³ (intervalo: de 6 a 827), respectivamente. La mayoría (53 %) de los pacientes no tenían medicamentos totalmente activos como parte de su pauta fallida inicial.

Los pacientes en la cohorte 2 comenzaron el tratamiento con Sunlenca y un TBO el día 1.

La mayoría de los pacientes de la cohorte 2 eran hombres (78 %), blancos (36 %), negros (31 %) o asiáticos (33 %) y tenían entre 23 y 78 años (media [DE]: 48 [13,7] años). Al inicio del estudio, la mediana de la carga viral y los recuentos de células CD4+ fueron de 4,5 log₁₀ copias/ml (intervalo: de 1,28 a 5,70) y 195 células/mm³ (intervalo: de 3 a 1 296), respectivamente. En la cohorte 2, el 31 % de los pacientes no tenían ningún medicamento totalmente activo, el 42 % tenían 1 medicamento totalmente activo y el 28 % tenían 2 o más medicamentos totalmente activos como parte de su pauta fallida inicial.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes en la cohorte 1 que alcanzaron una reducción $\geq 0,5$ log₁₀ copias/ml desde el momento basal en el ARN del VIH-1 al final del período de monoterapia funcional. Los resultados del análisis de la variable primaria demostraron la superioridad de Sunlenca frente al placebo, tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 0,5$ log₁₀ en la carga viral (Cohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 0,5$ log₁₀ en la carga viral	87,5 %	16,7 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %); valor <i>p</i>	70,8 % (del 34,9 % al 90,0 %); <i>p</i> <0,0001	

En la Tabla 5 y en la Tabla 6 se proporcionan los resultados obtenidos en las semanas 26 y 52.

Tabla 5: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml y <200 copias/ml) en las semanas 26^a y 52^b con Sunlenca junto con el TBO en el ensayo CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca junto con el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	81 %	83 %
ARN del VIH-1 <200 copias/ml	89 %	86 %
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml ^c	19 %	14 %
ARN del VIH-1 ≥200 copias/ml ^c	11 %	11 %
Ausencia de datos virológicos en el intervalo de la semana 26 o 52		
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	0	0
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos ^e y último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml o <200 copias/ml	0	3 %
Ausencia de datos durante el intervalo, pero en tratamiento con la medicación del estudio	0	0

a El intervalo de la semana 26 fue entre los días 184 y 232 (ambos inclusive).

b El intervalo de la semana 52 fue entre los días 324 y 414 (ambos inclusive).

c Incluye a pacientes que tenían ≥50 copias/ml o ≥200 copias/ml, respectivamente, en el intervalo de la semana 26 o 52; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia; pacientes que abandonaron por motivos distintos a un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥50 copias/ml o ≥200 copias/ml, respectivamente.

d Incluye a pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la franja de tiempo, si esto dio lugar a ausencia de datos virológicos del tratamiento durante el intervalo especificado.

e Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos a un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Tabla 6: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) según las covariables basales en las semanas 26^a y 52^b con Sunlenca junto con el TBO en el ensayo CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca más el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
Carga viral plasmática basal (copias/ml)		
≤ 100.000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100.000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
Recuentos basales de CD4+ (células/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
Perfil de resistencia a INSTI basal		
Con resistencia a INSTI	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Sin resistencia a INSTI	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Número de medicamentos ARV totalmente activos en el TBO		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Uso de DTG y/o DRV en el TBO		
Con DTG y DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Con DTG, sin DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Sin DTG, con DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Sin DTG ni DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antirretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa; TBO = tratamiento de base optimizado

a El intervalo de la semana 26 fue entre los días 184 y 232 (ambos inclusive).

b El intervalo de la semana 52 fue entre los días 324 y 414 (ambos inclusive).

En la cohorte 1, el cambio medio del recuento de células CD4+ desde el momento basal hasta las semanas 26 y 52 fue de 81 células/mm³ (intervalo: de -101 a 522) y 83 células/mm³ (intervalo: de -194 a 467).

En la cohorte 2, en la semana 26, el 81 % (29/36) de los pacientes habían alcanzado un valor de ARN del VIH-1 <50 copias/ml y el cambio medio del recuento de células CD4+ desde el momento basal fue de 98 células/mm³ (intervalo: de -103 a 459).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sunlenca en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, las exposiciones a lenacapavir (AUC_{τ} , $C_{\text{máx}}$ y C_{valle}) fueron entre un 29 % y un 84 % más elevadas en pacientes con infección por el VIH-1 altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos en comparación con los sujetos sin infección por el VIH-1.

Absorción

Administración subcutánea

Lenacapavir se absorbe completamente después de la administración subcutánea. Debido a una liberación prolongada desde el lugar de la administración subcutánea, el perfil de absorción de lenacapavir administrado por vía subcutánea es complejo y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 84 días después de la administración de la dosis.

Administración oral

Lenacapavir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 4 horas después de la administración de Sunlenca. La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lenacapavir es baja (aproximadamente entre el 6 y el 10 %). Lenacapavir es un sustrato de P-gp.

El AUC, $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ de lenacapavir después de la administración de una comida con un contenido bajo en grasa (~400 kcal, 25 % de grasa) o con un contenido alto en grasa (~1.000 kcal, 50 % de grasa) y en ayunas fueron comparables. Lenacapavir oral se puede administrar con o sin alimentos.

Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 7 se proporcionan las exposiciones simuladas en situación de equilibrio de lenacapavir con la pauta posológica recomendada en pacientes con VIH altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de lenacapavir tras la administración oral y subcutánea

Parámetro Media (CV %) ^a	Días 1 y 2: 600 mg (oral), Día 8: 300 mg (oral), Día 15: 927 mg (SC)		
	Del día 1 al día 15	Del día 15 hasta el fin del mes 6	Situación de equilibrio
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC_{τ} (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C_{valle} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Coeficiente de variación; SC = subcutánea

a Exposiciones simuladas utilizando el análisis de FC poblacional.

Distribución

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución en situación de equilibrio de lenacapavir fue de 976 litros en pacientes con infección por VIH-1 altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Lenacapavir tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 99,8 %, de acuerdo con los datos *in vivo*).

Biotransformación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis única de lenacapavir radiomarcado a sujetos sanos, el 76 % de la radioactividad total se recuperó en las heces y <1 % en la orina. Lenacapavir inalterado fue la fracción predominante en plasma (69 %) y heces (33 %). El metabolismo desempeñó un papel menos importante en la eliminación de lenacapavir. Lenacapavir fue metabolizado mediante oxidación, N-desalquilación, hidrogenación, hidrólisis de amida, glucuronidación, conjugación de hexosas, conjugación de pentosas y conjugación de glutatión; principalmente por CYP3A4 y UGT1A1. No hubo ningún metabolito circulante principal que representara >10 % de la exposición plasmática relacionada con el fármaco.

Eliminación

La mediana de la semivida tras la administración oral y subcutánea osciló entre 10 y 12 días y 8 y 12 semanas, respectivamente. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de lenacapavir fue de 3,62 l/h en pacientes con infección por el VIH-1 altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la administración oral no es lineal y es menos que proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 a 1.800 mg.

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la inyección subcutánea (309 mg/ml) es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 309 a 927 mg.

Otras poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

Los análisis de FC poblacional utilizando datos de ensayos en adultos, incluido un número limitado de pacientes de edad avanzada ($n = 5$; ≥ 65 a 78 años), no identificaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones de lenacapavir debidas a la edad, el sexo, la raza/etnia o el peso.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un ensayo específico en fase I en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Las exposiciones medias de lenacapavir (total y libre) fueron entre 1,47 y 2,84 veces y entre 2,61 y 5,03 veces superiores para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. No obstante, este aumento no se considera clínicamente relevante teniendo en cuenta la respuesta de exposición a lenacapavir. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un estudio específico en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 15 y < 30 ml/minuto). Las exposiciones de lenacapavir fueron mayores (84 % y 162 % para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente) en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con

función renal normal. No obstante, el aumento no se consideró clínicamente relevante. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en pacientes con nefropatía terminal, incluidos pacientes en diálisis (ver sección 4.2). Dado que el grado de unión a las proteínas de lenacapavir es de aproximadamente el 99,8 %, no se prevé que la diálisis altere las exposiciones a lenacapavir.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Lenacapavir no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Lenacapavir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 en dosis de hasta 300 mg/kg/dosis una vez cada 13 semanas, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada para estos. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas se encuentra en marcha.

En crías de ratas y conejas tratadas con lenacapavir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

En ratas, la fertilidad de los machos y las hembras no se vio afectada con exposiciones de lenacapavir hasta 8 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH). En ratas y conejos, el desarrollo embriofetal no se vio afectado con exposiciones hasta 21 y 172 veces mayores que la exposición en seres humanos, respectivamente, con la DRH. En ratas, el desarrollo pre y posnatal no se vio afectado con exposiciones hasta 7 veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observó transferencia de lenacapavir de madre a crías de rata recién nacidas, pero se desconoce si la transferencia se produjo a través de la placenta o de la leche materna; por lo tanto, se desconoce si lenacapavir puede pasar a la placenta o si se excreta en la leche materna en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol (E1521)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en la caja externa original para protegerlo de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, una vez que se haya extraído la solución con las jeringas, las inyecciones se deben usar inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso hasta 4 horas a 25 °C fuera del embalaje.

Si no se usa inmediatamente, los períodos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sunlenca inyectable se presenta en un kit de administración que contiene:

- 2 viales de vidrio transparente, que contienen 1,5 ml de solución inyectable cada uno. Los viales están sellados con un tapón de caucho butílico elastomérico y un precinto de aluminio con tapa tipo *flip-off*.
- 2 dispositivos de acceso al vial, 2 jeringas desechables y 2 agujas de seguridad para inyección subcutánea (calibre 22, 12,7 mm).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Use una técnica aséptica. Realice una inspección visual de la solución en los viales para comprobar que no contiene partículas o cambios de color antes de administrarla. Sunlenca inyectable es una solución de amarilla a marrón. No utilice Sunlenca inyectable si la solución ha cambiado de color o contiene partículas. Una vez que se haya extraído la solución de los viales, se deben administrar las inyecciones subcutáneas lo antes posible. Los componentes del kit de inyección son para un solo uso. Es necesario utilizar el dispositivo de acceso al vial. Se necesitan dos inyecciones de 1,5 ml para una dosis completa.

En el prospecto se proporcionan instrucciones completas para el uso y la manipulación de Sunlenca inyectable (ver Instrucciones de uso).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1671/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/agosto/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película, de color beis, en forma de cápsula, de dimensiones 10 mm x 21 mm, marcados en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “62L”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sunlenca comprimido, en combinación con otro(s) fármaco(s) antirretroviral(es), está indicado para el tratamiento de adultos con infección por el VIH-1 multirresistente a fármacos para los que, de otro modo, no es posible preparar una pauta de tratamiento antiviral supresor, para una carga oral antes de administrar lenacapavir inyectable de acción prolongada (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Antes de iniciar el tratamiento con lenacapavir, el profesional sanitario debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se comprometan a cumplir con el calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración del fármaco para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencias asociadas a dosis omitidas. Además, el profesional sanitario debe asesorar a los pacientes sobre la importancia de cumplir con un tratamiento de base optimizado (TBO) para reducir aún más el riesgo de rebote viral y el posible desarrollo de resistencias.

Posología

El inicio del tratamiento con lenacapavir requiere la administración de Sunlenca comprimidos recubiertos con película como carga oral antes de administrar Sunlenca inyectable.

Inicio

La dosis recomendada de Sunlenca para el día 1 y el día 2 de tratamiento es de 600 mg al día por vía oral. La dosis recomendada para el día 8 de tratamiento es de 300 mg por vía oral. Posteriormente, la dosis recomendada para el día 15 de tratamiento es de 927 mg administrados mediante inyección subcutánea.

Tabla 1: Pauta de tratamiento recomendada para Sunlenca: inicio

Momento de tratamiento	Dosis de Sunlenca: inicio
Día 1	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 2	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 8	300 mg por vía oral (1 comprimido de 300 mg)
Día 15	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones ^a de 1,5 ml)

a Dos inyecciones, cada una en un lugar distinto del abdomen.

Dosis omitidas

Si se omite la dosis oral del día 2 (600 mg) y:

- han transcurrido menos de 6 días, el paciente debe tomar 600 mg lo antes posible y 300 mg el día 8.
- han transcurrido 6 o más días, el paciente debe tomar 600 mg lo antes posible, y 300 mg el día 15.

Si se omite la dosis oral del día 8 (300 mg) y:

- han transcurrido menos de 6 días, el paciente debe tomar 300 mg lo antes posible.
- han transcurrido 6 o más días, el paciente debe tomar 300 mg el día 15.

Independientemente del momento en el que se tome la dosis oral del día 2 o del día 8, se debe administrar la inyección subcutánea el día 15, tal y como se describe en la Tabla 1.

Si el paciente vomita en el plazo de 3 horas después de tomar una dosis oral de Sunlenca, debe tomar otra dosis oral. Si el paciente vomita más de 3 horas después de tomar una dosis oral de Sunlenca, no necesita tomar otra dosis oral de Sunlenca y continuará con la pauta de tratamiento programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). No se ha estudiado Sunlenca en pacientes con nefropatía terminal (ClCr < 15 ml/min o que están recibiendo terapia de reemplazo renal) (ver sección 5.2), por lo tanto, se debe utilizar Sunlenca con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Sunlenca en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado Sunlenca en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2), por tanto, Sunlenca se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Sunlenca en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Sunlenca comprimidos se debe tomar por vía oral con o sin alimentos (ver sección 5.2). No se debe masticar, triturar ni dividir el comprimido recubierto con película, puesto que no se han estudiado los efectos sobre la absorción de lenacapavir.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, como:

- antimicobacterianos: rifampicina
 - antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína
 - productos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes que ni Sunlenca ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH y que todavía pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inductores moderados de CYP3A y P-gp (p. ej. efavirenz) (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 juntos (es decir, todas las 3 vías), como atazanavir/cobicistat (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir es un sustrato de CYP3A, P-gp y UGT1A1. Los inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, tales como rifampicina, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). Los inductores moderados de CYP3A y P-gp, tales como efavirenz, también pueden reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (es decir, todas las 3 vías), tales como atazanavir/cobicistat, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración de inhibidores potentes de CYP3A4 en monoterapia (p. ej., voriconazol) o de inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp juntos (p. ej., cobicistat) no da lugar a un aumento clínicamente significativo de las exposiciones a lenacapavir.

Efecto de lenacapavir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Lenacapavir es un inhibidor moderado de CYP3A. Se recomienda precaución si se administra Sunlenca de forma concomitante con un sustrato sensible de CYP3A con un margen terapéutico estrecho. Lenacapavir no es un inhibidor clínicamente significativo de P-gp ni BCRP y no inhibe los OATP.

Tabla 2: Interacciones entre Sunlenca y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b,c} (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{máx} : ↓ 55 %	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifabutina	Interacción no estudiada. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIÉPILÉPTICOS		
Carbamazepina Fenitoína	Interacción no estudiada. La administración concomitante de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína con lenacapavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3)
Oxcarbazepina Fenobarbital		No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4). Se debe considerar el uso de otros antiepilépticos.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de Hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{máx} : ↑ 560 %	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{máx} : ↓ 36 %	
Etravirina Nevirapina Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. La administración concomitante de etravirina, nevirapina o tipranavir/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{máx} : ↑ 110 %	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{máx} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interacción no estudiada. La administración concomitante de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % C _{máx} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{máx} : ↑ 23 %	No se requiere ajuste de dosis de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS ERGÓTICOS		
Dihidroergotamina Ergotamina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución cuando se administre dihidroergotamina o ergotamina de forma concomitante con Sunlenca.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de los inhibidores de PDE-5 puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar: No se recomienda la administración concomitante con tadalafilo. Uso de inhibidores de PDE-5 para disfunción eréctil: Sildenafil: Se recomienda una dosis inicial de 25 mg. Vardenafilo: No más de 5 mg en un período de 24 horas. Tadalafilo: <ul style="list-style-type: none"> • Para el uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas • Para el uso una vez al día: la dosis no debe exceder los 2,5 mg
CORTICOESTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	La administración concomitante de Sunlenca con corticoesteroides cuyas exposiciones aumentan considerablemente con el uso de inhibidores de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Iniciar la administración con la dosis inicial más baja y aumentar la dosis cuidadosamente y de forma gradual junto con un control de seguridad.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante con lenacapavir.	Iniciar la administración de lovastatina y simvastatina con la dosis inicial más baja y aumentar la dosis cuidadosamente y de forma gradual junto con un control de seguridad (p. ej., miopatía).
Atorvastatina		No se requiere ajuste de dosis de atorvastatina
Pitavastatina ^{d,i,l} (2 mg dosis única; administración simultánea o 3 días después de lenacapavir)	Pitavastatina: AUC:↔ C _{máx} :↔	No se requiere ajuste de dosis de pitavastatina ni rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{d,i,m} (5 mg dosis única)	Rosuvastatina: AUC:↑ 31 % C _{máx} :↑ 57 %	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de digoxina puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución y un control de la concentración terapéutica de digoxina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dosis única; vía oral; administración simultánea)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{máx} : ↑ 94 % 1-hidroximidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{máx} : ↓ 46 %	Se recomienda precaución cuando se administre midazolam o triazolam de forma concomitante con Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dosis única; vía oral; 1 día después de lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{máx} : ↑ 116 % 1-hidroximidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{máx} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de triazolam puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) Rivaroxabán Dabigatrán Edoxabán	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de ACOD puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Debido al posible riesgo de sangrado, puede ser necesario ajustar la dosis de los ACOD. Consulte la Ficha Técnica del ACOD para obtener más información sobre el uso en combinación con inhibidores moderados de CYP3A y P-gp combinados.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg dos veces al día/200 mg dos veces al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. Se puede aumentar la concentración plasmática de lenacapavir con la administración concomitante de itraconazol o ketoconazol.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una vez al día, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: : ↑ 28 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de famotidina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol Progestinas	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y progestinas pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	No se requiere ajuste de dosis de etinilestradiol ni de progestinas.
HORMONAS DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO		
17β-estradiol Antiandrógenos Progestágeno Testosterona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	No se requiere ajuste de dosis de estas hormonas de afirmación de género.

a En ayunas.

b Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 300 mg administrado en dosis única por vía oral.

- c Evaluado como un inductor potente de CYP3A y un inductor de P-gp y UGT.
- d Con alimentos.
- e Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor de UGT1A1 y P-gp.
- f Evaluado como un inductor moderado CYP3A y un inductor de P-gp.
- g Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor de P-gp.
- h Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A y un inhibidor e inductor de P-gp.
- i Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 600 mg en dosis única seguidos de una pauta de carga de 600 mg dos veces al día durante 2 días; se administraron dosis únicas de 600 mg de lenacapavir con cada medicamento administrado de forma concomitante.
- j Evaluado como un sustrato de P-gp.
- k Tenofovir alafenamida es convertido en tenofovir *in vivo*.
- l Evaluado como un sustrato de OATP.
- m Evaluado como un sustrato de BCRP.
- n Evaluado como un sustrato de CYP3A.
- o Principal metabolito activo de midazolam.
- p Evaluado como un inhibidor potente de CYP3A.
- q Este estudio se realizó utilizando una dosis de carga de 400 mg de voriconazol dos veces al día durante un día, seguidos de una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lenacapavir en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de lenacapavir en términos de embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sunlenca durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con Sunlenca.

Lactancia

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Se desconoce si lenacapavir se excreta en la leche materna. Tras la administración a ratas durante el embarazo y la lactancia, se detectaron concentraciones bajas de lenacapavir en el plasma de las crías lactantes, sin efectos en estas.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina en seres humanos. Los estudios en animales indican que no hay efectos de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se prevé que la influencia de Sunlenca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en pacientes adultos con VIH altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos fue náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se presenta una tabla de reacciones adversas. La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia ^a	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuencia no conocida	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas

a Frecuencia basada en todos los pacientes (cohortes 1 y 2) en CAPELLA (ver sección 5.1).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Sunlenca consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo el control de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Debido a que el grado de unión a proteínas de lenacapavir es elevado, es poco probable que se elimine de forma considerable mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; otros antivirales. Código ATC: J05AX31

Mecanismo de acción

Lenacapavir es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA). Lenacapavir inhibe la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico, incluida la captación nuclear de ADN proviral del VIH-1 mediada por la cápside (al bloquear la unión de proteínas de importación nuclear a la cápside), el ensamblaje y la liberación del virus (al interferir en la función de Gag/Gag-Pol, reduciendo la producción de subunidades CA), y la formación del núcleo de la cápside (al alterar la velocidad de asociación de las subunidades de la cápside, lo que resulta en cápsides malformadas).

Actividad antiviral y selectividad *in vitro*

Se evaluó la actividad antiviral de lenacapavir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ y de selectividad (CC₅₀/CE₅₀) oscilaron entre 30 y 190 pM y entre 140.000 y >1.670.000, respectivamente, para la cepa salvaje (WT) del virus VIH-1. La CE₉₅ ajustada a proteínas de lenacapavir fue 4 nM (3,87 ng por ml) en la línea celular T MT-4 para la cepa salvaje del virus VIH-1.

En un estudio de lenacapavir en combinación con fármacos representativos de las principales clases de antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos [ITIAN], inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN], inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa [INSTI] e inhibidores de la proteasa [IP]), se observaron efectos antivirales sinérgicos. No se observó antagonismo para estas combinaciones.

Lenacapavir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir fue entre 15 y 25 veces menos activo frente a aislados del VIH-2 en comparación con el VIH-1.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado variantes del VIH-1 con sensibilidad reducida a lenacapavir en cultivo celular. En estudios de selección de resistencia *in vitro* con lenacapavir se identificaron 7 mutaciones en la CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S y T107N, individualmente o como una combinación de dos mutaciones. La sensibilidad fenotípica a lenacapavir fue entre 4 y >3.226 veces menor en comparación con el virus WT. Las variantes del VIH-1 con una reducción de la sensibilidad a lenacapavir de >10 veces en comparación con el virus WT mostraron una capacidad de replicación reducida en linfocitos T CD4+ y macrófagos humanos primarios (0,03 – 28 % y 1,9 – 72 % respecto al virus WT, respectivamente).

En GS-US-200-4625 (“CAPELLA”), el 29 % (21/72) de los pacientes altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos cumplieron los criterios para los análisis de resistencia hasta la semana 52 (ARN del VIH-1 \geq 50 copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico [respuesta virológica subóptima en la semana 4, rebote viral o viremia en la última visita]) y fueron analizados para detectar la aparición de mutaciones asociadas a lenacapavir. Se detectaron mutaciones en la cápside asociadas a lenacapavir en el 11,1 % (n = 8) de estos pacientes. Se observó la mutación M66I en la CA en el 8,3 % (n = 6) de los pacientes, individualmente o junto con otras mutaciones de la cápside asociadas a Sunlenca, incluidas las mutaciones N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C y T107A. Un paciente desarrolló una mutación K70H en la CA junto con una mutación T107T/N, y un paciente desarrolló una mutación Q67H y una mutación K70R en la CA.

Los análisis fenotípicos indicaron que las mutaciones M66I y K70H estaban asociadas a una reducción media de la sensibilidad de lenacapavir de 234 y 265 veces, respectivamente, en comparación con la cepa WT. El patrón de resistencia de Q67H + K70R en la CA estuvo asociado a una reducción de la sensibilidad a lenacapavir de 15 veces.

Resistencia cruzada

Se determinó la actividad antiviral *in vitro* de lenacapavir frente a una amplia gama de cepas de VIH-1 mutantes de sitio dirigido y de aislados de VIH-1 derivados del paciente con resistencia a las 4 clases principales de medicamentos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, INSTI e IP; n = 58), así como frente a virus resistentes a inhibidores de la maduración (n = 24) y a virus resistentes a la clase de inhibidores de la entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc y enfuvirtida; n = 42). Estos datos indicaron que lenacapavir permaneció plenamente activo frente a todas las variantes analizadas, lo que

demuestra un perfil de resistencia sin solapamiento. Asimismo, la actividad antiviral de lenacapavir en aislados de pacientes no se vio afectada por la presencia de polimorfismos naturales en Gag.

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio de diseño paralelo del intervalo QT/QTc, lenacapavir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTcF. Con exposiciones supraterapéuticas a lenacapavir (9 veces más altas que las exposiciones terapéuticas a Sunlenca), el aumento medio previsto (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) del intervalo QTcF fue de 2,6 (4,8) ms, y no hubo relación ($p = 0,36$) entre las concentraciones plasmáticas de lenacapavir y el cambio en el QTcF observados.

Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de Sunlenca en pacientes infectados por el VIH-1, altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos con multiresistencia a fármacos se basan en datos de 52 semanas de un estudio multicéntrico, parcialmente aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GS-US-200-4625 (“CAPELLA”).

El estudio CAPELLA se llevó a cabo en 72 pacientes altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos con VIH-1 resistente a múltiples clases de fármacos. Los pacientes debían tener una carga viral ≥ 400 copias/ml, resistencia documentada a, como mínimo, dos medicamentos antirretrovirales de cada una de al menos 3 de las 4 clases de medicamentos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, IP e INSTI), y un máximo de 2 medicamentos antirretrovirales totalmente activos de las 4 clases principales restantes en el momento basal debido a resistencia, intolerancia, acceso al medicamento, contraindicación u otros motivos de seguridad.

El ensayo constaba de dos cohortes. Los pacientes con una reducción del ARN del VIH-1 $< 0,5 \log_{10}$ en comparación con la visita de selección fueron incluidos en la cohorte aleatorizada (Cohorte 1, $n = 36$). Los pacientes con una reducción del ARN del VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ en comparación con la visita de selección o los pacientes que se incorporaron después de que se alcanzara el tamaño de muestra previsto para la cohorte 1 fueron incluidos en la cohorte no aleatorizada (Cohorte 2, $n = 36$). Los pacientes recibieron 600 mg, 600 mg y 300 mg de lenacapavir por vía oral en los días 1, 2 y 8, respectivamente, seguidos de 927 mg por vía subcutánea el día 15 y de 927 mg por vía subcutánea cada 6 meses a partir de entonces (ver sección 5.2).

En el período de monoterapia funcional de 14 días, los pacientes en la cohorte 1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 en condiciones ciegas a recibir lenacapavir o placebo, a la vez que continuaban con la pauta fallida. Tras el período de monoterapia funcional, los pacientes que habían recibido Sunlenca continuaron el tratamiento con Sunlenca junto con un TBO; los pacientes que habían recibido placebo durante este período comenzaron el tratamiento con Sunlenca junto con un TBO.

La mayoría de los pacientes de la cohorte 1 eran hombres (72 %), blancos (46 %) o negros (46 %) y tenían entre 24 y 71 años (media [DE]: 52 [11,2] años). Al inicio del estudio, la mediana de la carga viral y los recuentos de células CD4+ fueron de $4,5 \log_{10}$ copias/ml (intervalo: de 2,33 a 5,40) y 127 células/mm^3 (intervalo: de 6 a 827), respectivamente. La mayoría (53 %) de los pacientes no tenían medicamentos totalmente activos como parte de su pauta fallida inicial.

Los pacientes en la cohorte 2 comenzaron el tratamiento con Sunlenca y un TBO el día 1.

La mayoría de los pacientes de la cohorte 2 eran hombres (78 %), blancos (36 %), negros (31 %) o asiáticos (33 %) y tenían entre 23 y 78 años (media [DE]: 48 [13,7] años). Al inicio del estudio, la mediana de la carga viral y los recuentos de células CD4+ fueron de $4,5 \log_{10}$ copias/ml (intervalo: de 1,28 a 5,70) y 195 células/mm^3 (intervalo: de 3 a 1 296), respectivamente. En la cohorte 2, el 31 % de los pacientes no tenían ningún medicamento totalmente activo, el 42 % tenían 1 medicamento totalmente activo y el 28 % tenían 2 o más medicamentos totalmente activos como parte de su pauta fallida inicial.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes en la cohorte 1 que alcanzaron una reducción $\geq 0,5 \log_{10}$ copias/ml desde el momento basal en el ARN del VIH-1 al final del período de monoterapia funcional. Los resultados del análisis de la variable primaria demostraron la superioridad de Sunlenca frente al placebo, tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 0,5 \log_{10}$ en la carga viral (Cohorte 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 0,5 \log_{10}$ en la carga viral	87,5 %	16,7 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %); valor p	70,8 % (del 34,9 % al 90,0 %); p <0,0001	

En la Tabla 5 y en la Tabla 6 se proporcionan los resultados obtenidos en las semanas 26 y 52.

Tabla 5: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml y <200 copias/ml) en las semanas 26^a y 52^b con Sunlenca junto con el TBO en el ensayo CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca junto con el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	81 %	83 %
ARN del VIH-1 <200 copias/ml	89 %	86 %
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml ^c	19 %	14 %
ARN del VIH-1 ≥ 200 copias/ml ^c	11 %	11 %
Ausencia de datos virológicos en el intervalo de la semana 26 o 52	0	3 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	0	0
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos ^e y último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml o <200 copias/ml	0	3 %
Ausencia de datos durante el intervalo, pero en tratamiento con la medicación del estudio	0	0

a El intervalo de la semana 26 fue entre los días 184 y 232 (ambos inclusive).

b El intervalo de la semana 52 fue entre los días 324 y 414 (ambos inclusive).

c Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml o ≥ 200 copias/ml, respectivamente, en el intervalo de la semana 26 o 52; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia; pacientes que abandonaron por motivos distintos a un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml o ≥ 200 copias/ml, respectivamente.

d Incluye a pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la franja de tiempo, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos del tratamiento durante el intervalo especificado.

e Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos a un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Tabla 6: Resultados virológicos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) según las covariables basales en las semanas 26^a y 52^b con Sunlenca junto con el TBO en el ensayo CAPELLA (Cohorte 1)

	Sunlenca más el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
Carga viral plasmática basal (copias/ml)		
≤ 100.000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100.000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
Recuentos basales de CD4+ (células/mm³)		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
Perfil de resistencia a INSTI basal		
Con resistencia a INSTI	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Sin resistencia a INSTI	63 % (5/8)	88 % (7/8)
Número de medicamentos ARV totalmente activos en el TBO		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)

	Sunlenca más el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
Uso de DTG y/o DRV en el TBO		
Con DTG y DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)
Con DTG, sin DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)
Sin DTG, con DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)
Sin DTG ni DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)

ARV = antirretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa; TBO = tratamiento de base optimizado

a El intervalo de la semana 26 fue entre los días 184 y 232 (ambos inclusive).

b El intervalo de la semana 52 fue entre los días 324 y 414 (ambos inclusive).

En la cohorte 1, el cambio medio del recuento de células CD4+ desde el momento basal hasta las semanas 26 y 52 fue de 81 células/mm³ (intervalo: de -101 a 522) y 83 células/mm³ (intervalo: de -194 a 467).

En la cohorte 2, en la semana 26, el 81 % (29/36) de los pacientes habían alcanzado un valor de ARN del VIH-1 <50 copias/ml y el cambio medio del recuento de células CD4+ desde el momento basal fue de 98 células/mm³ (intervalo: de -103 a 459).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sunlenca en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, las exposiciones a lenacapavir (AUC_{tau}, C_{máx} y C_{valle}) fueron entre un 29 % y un 84 % más elevadas en pacientes con infección por el VIH-1 altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos en comparación con los sujetos sin infección por el VIH-1.

Absorción

Administración oral

Lenacapavir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 4 horas después de la administración de Sunlenca. La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lenacapavir es baja (aproximadamente entre el 6 y el 10 %). Lenacapavir es un sustrato de P-gp.

El AUC, C_{máx} y T_{máx} de lenacapavir después de la administración de una comida con un contenido bajo en grasa (~400 kcal, 25 % de grasa) o con un contenido alto en grasa (~1.000 kcal, 50 % de grasa) y en ayunas fueron comparables. Lenacapavir oral se puede administrar con o sin alimentos.

Administración subcutánea

Lenacapavir se absorbe completamente después de la administración subcutánea. Debido a una liberación prolongada desde el lugar de la administración subcutánea, el perfil de absorción de lenacapavir administrado por vía subcutánea es complejo y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 84 días después de la administración de la dosis.

Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 7 se proporcionan las exposiciones simuladas en situación de equilibrio de lenacapavir con la pauta posológica recomendada en pacientes con VIH altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de lenacapavir tras la administración oral y subcutánea

Parámetro Media (CV %) ^a	Días 1 y 2: 600 mg (oral), Día 8: 300 mg (oral), Día 15: 927 mg (SC)		
	Del día 1 al día 15	Del día 15 hasta el fin del mes 6	Situación de equilibrio
C _{máx} (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 _{valle} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = Coeficiente de variación; SC = subcutánea

a Exposiciones simuladas utilizando el análisis de FC poblacional.

Distribución

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución en equilibrio de lenacapavir fue de 976 litros en pacientes altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Lenacapavir tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 99,8 %, de acuerdo con los datos *in vivo*).

Biotransformación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis única de lenacapavir radiomarcado a sujetos sanos, el 76 % de la radioactividad total se recuperó en las heces y <1 % en la orina. Lenacapavir inalterado fue la fracción predominante en plasma (69 %) y heces (33 %). El metabolismo desempeñó un papel menos importante en la eliminación de lenacapavir. Lenacapavir fue metabolizado mediante oxidación, N-desalquilación, hidrogenación, hidrólisis de amida, glucuronidación, conjugación de hexosas, conjugación de pentosas y conjugación de glutatión; principalmente por CYP3A4 y UGT1A1. No hubo ningún metabolito circulante principal que representara >10 % de la exposición plasmática relacionada con el fármaco.

Eliminación

La mediana de la semivida tras la administración oral y subcutánea osciló entre 10 y 12 días, y 8 y 12 semanas, respectivamente. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de lenacapavir fue de 3,62 l/h en pacientes con infección por el VIH-1 altamente tratados con tratamientos antirretrovirales previos.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la administración oral no es lineal y es menos que proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 a 1.800 mg.

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la inyección subcutánea (309 mg/ml) es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 309 a 927 mg.

Otras poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

Los análisis de FC poblacional utilizando datos de ensayos en adultos, incluido un número limitado de pacientes de edad avanzada (n = 5; ≥65 a 78 años), no identificaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones de lenacapavir debidas a la edad, el sexo, la raza/etnia o el peso.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un ensayo específico en fase I en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Las exposiciones medias de lenacapavir (total y libre) fueron entre 1,47 y 2,84 veces y entre 2,61 y 5,03 veces superiores para el AUC_{inf} y la C_{máx}, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. No obstante, este aumento no se considera clínicamente relevante teniendo en cuenta la respuesta de exposición a lenacapavir. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un estudio específico en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado ≥15 y <30 ml/minuto). Las exposiciones de lenacapavir fueron mayores (84 % y 162 % para el AUC_{inf} y la C_{máx}, respectivamente) en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal. No obstante, el aumento no se consideró clínicamente relevante. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en pacientes con nefropatía terminal, incluidos pacientes en diálisis (ver sección 4.2). Dado que el grado de unión a las proteínas de lenacapavir es de aproximadamente el 99,8 %, no se prevé que la diálisis altere las exposiciones a lenacapavir.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Lenacapavir no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Lenacapavir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 en dosis de hasta 300 mg/kg/dosis una vez cada 13 semanas, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada para estos. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas se encuentra en marcha.

En crías de ratas y conejas tratadas con lenacapavir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

En ratas, la fertilidad de los machos y las hembras no se vio afectada con exposiciones de lenacapavir hasta 8 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH). En ratas y conejos, el desarrollo embrionario no se vio afectado con exposiciones hasta 21 y 172 veces mayores que la exposición en seres humanos, respectivamente, con la DRH. En ratas, el desarrollo pre y posnatal no se vio afectado con exposiciones hasta 7 veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observó transferencia de lenacapavir de madre a crías de rata recién nacidas, pero se desconoce si la transferencia se produjo a través de la placenta o de la leche materna; por lo tanto, se desconoce si lenacapavir puede pasar a la placenta o si se excreta en la leche materna en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Copovidona
Estearato de magnesio (E572)
Poloxámero

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sunlenca comprimidos están envasados en un blíster de PVC transparente/aluminio/cartón, a prueba de niños. El blíster está envasado junto con un desecante de gel de sílice en una bolsa laminada flexible. El tamaño de envase es de 5 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1671/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/agosto/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (SOLUCIÓN INYECTABLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 464 mg solución inyectable
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial monodosis contiene lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene macrogol (E1521) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 viales monodosis
2 dispositivos de acceso al vial
2 jeringas
2 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1671/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (SOLUCIÓN INYECTABLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sunlenca 464 mg solución inyectable
lenacapavir
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TARJETA DE RESPALDO - INSTRUCCIONES DE USO (SOLUCIÓN INYECTABLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 464 mg solución inyectable
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

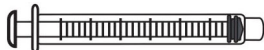
2 x VIALES



2 x DISPOSITIVOS DE ACCESO AL VIAL



2 x JERINGAS



2 x AGUJAS PARA INYECCIÓN



NOTA: los componentes son para un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

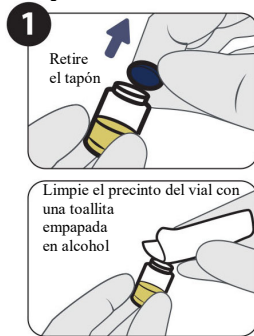
¡ATENCIÓN!

- Se necesitan **DOS inyecciones de 1,5 ml** para completar la dosis
- Es necesario usar el **DISPOSITIVO DE ACCESO AL VIAL**

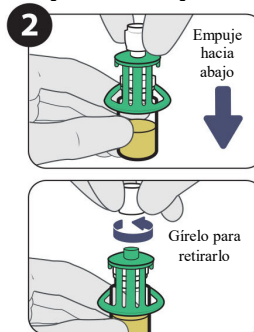
Compruebe que:

- El vial contiene una **solución de amarilla a marrón, sin partículas**
- El contenido **no está dañado**
- El medicamento **no ha caducado**

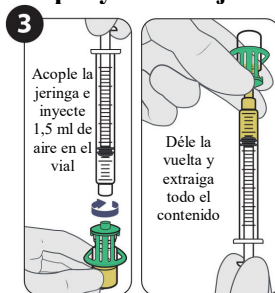
Prepare el vial



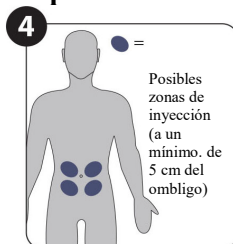
Prepare el dispositivo de acceso al vial



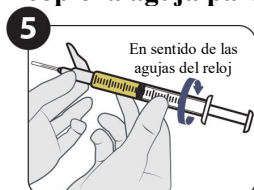
Acople y llene la jeringa



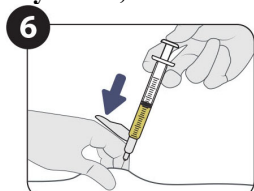
Prepare una zona de inyección en el abdomen del paciente



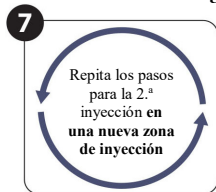
Acople la aguja para inyección y llene 1,5 ml



Inyecte 1,5 ml de Sunlenca por vía subcutánea



Administre la segunda inyección



INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA Y BOLSA (COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos recubiertos con película
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

5 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Rasgue o utilice unas tijeras para cortar por la línea de puntos. [Solo para la bolsa]

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1671/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sunlenca [Solo en la caja]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en la caja]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN
[Solo en la caja]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER (blister de 5 comprimidos)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos recubiertos con película
lenacapavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Día 1: tome dos comprimidos

Fecha: / /

Día 2: tome dos comprimidos

Fecha: / /

Día 8: tome un comprimido

Fecha: / /

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Sunlenca 464 mg solución inyectable lenacapavir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sunlenca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Sunlenca
3. Cómo se administra Sunlenca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sunlenca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sunlenca y para qué se utiliza

Sunlenca contiene el principio activo lenacapavir. Se trata de un medicamento antirretroviral conocido como un inhibidor de la cápside.

Sunlenca es un medicamento de acción prolongada y **se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales** para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH), el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Se utiliza para tratar la infección por el VIH en adultos con opciones de tratamiento limitadas (por ejemplo, cuando otros medicamentos antirretrovirales no son lo suficientemente eficaces o no son adecuados).

El tratamiento con Sunlenca en combinación con otros antirretrovirales reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejorará la función del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) y disminuirá el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Sunlenca

No reciba Sunlenca

- Si es alérgico a lenacapavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
 - **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si cree que esto le aplica, **no reciba Sunlenca e informe a su médico inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de usar Sunlenca

- **Consulte a su médico o farmacéutico si tiene o alguna vez ha tenido enfermedad hepática grave o si las pruebas han mostrado problemas de hígado.** Su médico evaluará detenidamente si tratarle o no con Sunlenca.

Mientras esté usando Sunlenca

Una vez que empiece a usar Sunlenca, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección.**

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.** Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos*.

Las citas periódicas son importantes

Es importante que **acuda a sus citas programadas** para recibir la inyección de Sunlenca para controlar la infección por el VIH y evitar que su enfermedad empeore. Hable con su médico si está considerando interrumpir el tratamiento. Si se produce un retraso en la administración de su inyección o si deja de recibir Sunlenca, tendrá que tomar otros medicamentos para tratar la infección por el VIH y reducir el riesgo de desarrollar resistencia viral.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 18 años de edad. No se ha estudiado todavía el uso de Sunlenca en pacientes menores de 18 años de edad, por lo que se desconoce cómo de seguro y eficaz es el medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Sunlenca

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Sunlenca puede interactuar con otros medicamentos. Esto puede impedir que Sunlenca u otros medicamentos funcionen correctamente o empeorar los efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca se deben tomar con Sunlenca:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
- **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no reciba Sunlenca inyectable e informe a su médico inmediatamente.**

Consulte a su médico especialmente si está tomando:

- antibióticos que contengan:
 - rifabutina
- antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las crisis convulsivas (convulsiones), que contengan:
 - oxcarbazepina o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar el VIH, que contengan:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o etravirina
- medicamentos utilizados para tratar la cefalea migrañosa, que contengan:
 - dihidroergotamina o ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar, que contengan:
 - sildenafilo o tadalafilo
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia, que contengan:
 - vardenafilo
- corticoesteroides (también conocidos como “esteroides”) administrados por vía oral o mediante inyección, utilizados para tratar alergias, enfermedades inflamatorias intestinales y otras enfermedades diversas que implican inflamación en el organismo, que contengan:
 - dexametasona o hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol, que contengan:
 - lovastatina o simvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas cardíacos, que contengan:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ayudarle a dormir, que contengan:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulantes utilizados para prevenir y tratar los coágulos de sangre, que contengan:
 - rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos** o si empieza a tomar alguno de estos medicamentos durante el tratamiento con Sunlenca. No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

Sunlenca es un medicamento de acción prolongada. Debe saber que, si decide interrumpir o cambiar su tratamiento a otro tras consultar a su médico, concentraciones bajas de lenacapavir (el principio activo de Sunlenca) pueden permanecer en su organismo durante varios meses después de su última inyección. No se prevé que la presencia de estas concentraciones bajas restantes afecte a otros medicamentos antirretrovirales que tome posteriormente para tratar la infección por el VIH. Sin embargo, la presencia de concentraciones bajas de lenacapavir en su organismo puede afectar a otros medicamentos que tome en los 9 meses siguientes a su última inyección de Sunlenca. Pregunte a su médico si esos medicamentos son seguros para usted tras interrumpir el tratamiento con Sunlenca.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Como medida de precaución, debe evitar el uso de Sunlenca durante el embarazo a menos que su médico le indique lo contrario.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Sunlenca afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sunlenca contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra Sunlenca

Sunlenca **se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales** para tratar la infección por el VIH. Su médico le indicará qué otros medicamentos debe tomar para tratar la infección por el VIH y cuándo debe tomarlos.

El tratamiento con Sunlenca comienza con la toma de comprimidos por vía oral, seguido de inyecciones administradas por su médico o enfermero, tal y como se describe a continuación.

Consulte a su médico antes de tomar los comprimidos. El médico le informará cuándo debe empezar a tomar los comprimidos y para cuándo se programará su cita para recibir las primeras inyecciones.

Día 1 de tratamiento:

- Dos comprimidos por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.

Día 2 de tratamiento:

- Dos comprimidos por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.

Día 8 de tratamiento:

- Un comprimido por vía oral. Este se puede tomar con o sin alimentos.

Día 15 de tratamiento:

- Dos inyecciones en el abdomen (el vientre) administradas al mismo tiempo por su médico o enfermero.

Cada 6 meses:

- Dos inyecciones en el abdomen administradas al mismo tiempo por su médico o enfermero.

Si le administran más Sunlenca inyectable del que se debe

Su médico o un enfermero le administrará este medicamento, por lo tanto, es poco probable que le administren demasiado. Informe al médico o al enfermero si le preocupa.

Si olvidó una inyección de Sunlenca

- Es importante que **acuda a sus citas programadas cada 6 meses** para recibir las inyecciones de Sunlenca. Esto ayudará a controlar la infección por el VIH y a evitar que su enfermedad empeore.
- Si cree que no podrá acudir a su cita para recibir las inyecciones, llame a su médico lo antes posible para comentar sus opciones de tratamiento.

Consulte el prospecto de Sunlenca comprimidos si olvidó tomar o vomita los comprimidos.

Si interrumpe el tratamiento con Sunlenca

No interrumpa el tratamiento con Sunlenca sin hablar con su médico. Continúe el tratamiento con las inyecciones de Sunlenca mientras su médico lo recomiende. Interrumpir Sunlenca puede afectar gravemente al funcionamiento de tratamientos futuros para el VIH.

→ Hable con su médico si desea interrumpir el tratamiento con las inyecciones de Sunlenca.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o de infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (sida) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad del organismo que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
 - palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, **informe a su médico inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- **Reacciones donde se inyecta Sunlenca.**
Los síntomas pueden incluir:
 - dolor y molestias
 - un bulto o masa endurecida
 - reacción inflamatoria como enrojecimiento, picor e hinchazón

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- **Náuseas**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sunlenca

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sunlenca

El principio activo es lenacapavir. Cada vial monodosis contiene 463,5 mg de lenacapavir.

Los demás componentes son

Macrogol (E1521), agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Sunlenca y contenido del envase

Sunlenca solución inyectable (inyectable) es una solución transparente, de amarilla a marrón, sin partículas visibles. Sunlenca se presenta en dos viales de vidrio que contienen 1,5 ml de solución inyectable cada uno. Estos viales vienen incluidos en un kit de administración que también contiene 2 dispositivos de acceso al vial (un dispositivo que permitirá a su médico o enfermero extraer Sunlenca del vial), 2 jeringas desechables y 2 agujas para inyección.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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





Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso-Sunlenca 464 mg solución inyectable

El kit contiene



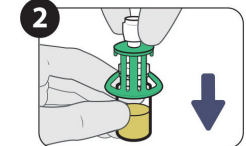
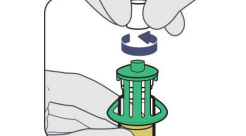
2 viales	
2 dispositivos de acceso al vial	
2 jeringas	
2 agujas para inyección	

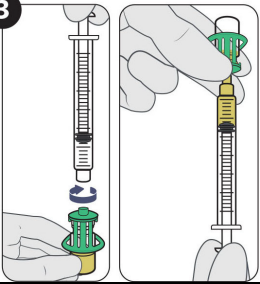
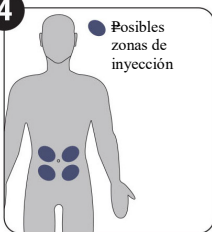

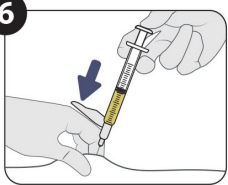
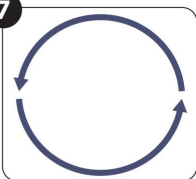
Todos los componentes son para un solo uso.

Se necesitan **dos inyecciones de 1,5 ml** para una dosis completa. Es necesario utilizar el **dispositivo de acceso al vial**.

Compruebe que:

- El vial contiene una **solución de amarilla a marrón, sin partículas**
- El contenido **no está dañado**
- El medicamento **no ha caducado**

1. Prepare el vial	
	Retire el tapón.
	Limpie el precinto del vial con una toallita empapada en alcohol.
2. Prepare el dispositivo de acceso al vial	
	Empuje hacia abajo.
	Gírelo para retirarlo.

3. Acople y llene la jeringa	
	<ul style="list-style-type: none"> • Acople la jeringa e inyecte 1,5 ml de aire en el vial. • Déle la vuelta y extraiga todo el contenido.
4. Prepare una zona de inyección en el abdomen del paciente	
	<p>Posibles zonas de inyección (a un mínimo de 5 cm del ombligo)</p>
5. Acople la aguja y la jeringa	
	<p>Acople la aguja para inyección y llene 1,5 ml.</p>
6. Inyecte la dosis	
	<p>Inyecte 1,5 ml de Sunlenca por vía subcutánea</p>
7. Administre la segunda inyección	
	<p>Repita los pasos para la 2.^a inyección en una nueva zona de inyección.</p>

Prospecto: información para el paciente

Sunlenca 300 mg comprimidos recubiertos con película lenacapavir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sunlenca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sunlenca
3. Cómo tomar Sunlenca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sunlenca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sunlenca y para qué se utiliza

Sunlenca contiene el principio activo lenacapavir. Se trata de un medicamento antirretroviral conocido como un inhibidor de la cápside.

Sunlenca **se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales** para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH), el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Se utiliza para tratar la infección por el VIH en adultos con opciones de tratamiento limitadas (por ejemplo, cuando otros medicamentos antirretrovirales no son lo suficientemente eficaces o no son adecuados).

El tratamiento con Sunlenca en combinación con otros antirretrovirales reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejorará la función del sistema inmunitario (defensas naturales del organismo) y disminuirá el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

Su médico le indicará que tome Sunlenca comprimidos antes de que le administren Sunlenca inyecciones por primera vez.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sunlenca

No tome Sunlenca

- Si es alérgico a lenacapavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
 - **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si cree que esto le aplica, **no tome Sunlenca e informe a su médico inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Sunlenca

- **Consulte a su médico o farmacéutico si tiene o alguna vez ha tenido enfermedad hepática grave o si las pruebas han mostrado problemas de hígado.** Su médico evaluará detenidamente si tratarle o no con Sunlenca.

Mientras esté usando Sunlenca

Una vez que empiece a usar Sunlenca, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.** Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos*.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 18 años de edad. No se ha estudiado todavía el uso de Sunlenca en pacientes menores de 18 años de edad, por lo que se desconoce cómo de seguro y eficaz es el medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Sunlenca

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Sunlenca puede interactuar con otros medicamentos. Esto puede impedir que Sunlenca u otros medicamentos funcionen correctamente o empeorar los efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca se deben tomar con Sunlenca:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
- **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Sunlenca e informe a su médico inmediatamente.**

Consulte a su médico especialmente si está tomando:

- antibióticos que contengan:
 - rifabutina
- antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las crisis convulsivas (convulsiones), que contengan:
 - oxcarbazepina o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar el VIH, que contengan:

- atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o etravirina
- medicamentos utilizados para tratar la cefalea migrañosa, que contengan:
 - dihidroergotamina o ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar, que contengan:
 - sildenafil o tadalafilo
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia, que contengan:
 - vardenafilo
- corticoesteroides (también conocidos como “esteroides”) administrados por vía oral o mediante inyección, utilizados para tratar alergias, enfermedades inflamatorias intestinales y otras enfermedades diversas que implican inflamación en el organismo, que contengan:
 - dexametasona o hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol, que contengan:
 - lovastatina o simvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas cardíacos, contengan:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ayudarle a dormir, que contengan:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulantes utilizados para prevenir y tratar los coágulos de sangre, que contengan:
 - rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos** o si empieza a tomar alguno de estos medicamentos durante el tratamiento con Sunlenca. No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Como medida de precaución, debe evitar el uso de Sunlenca durante el embarazo a menos que su médico le indique lo contrario.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Sunlenca afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sunlenca contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Sunlenca

Sunlenca **se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales** para tratar la infección por el VIH. Su médico le indicará qué otros medicamentos debe tomar para tratar la infección por el VIH y cuándo debe tomarlos.

El tratamiento con Sunlenca comienza con la toma de comprimidos por vía oral, seguido de inyecciones administradas por su médico o enfermero, tal y como se describe a continuación.

Consulte a su médico antes de tomar los comprimidos. El médico le informará cuándo debe empezar a tomar los comprimidos y para cuándo se programará su cita para recibir las primeras inyecciones.

Día 1 de tratamiento:

- Dos comprimidos por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.

Día 2 de tratamiento:

- Dos comprimidos por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.

Día 8 de tratamiento:

- Un comprimido por vía oral. Este se puede tomar con o sin alimentos.

Día 15 de tratamiento:

- Dos inyecciones en el abdomen (el vientre) administradas al mismo tiempo por su médico o enfermero.

Cada 6 meses:

- Dos inyecciones en el abdomen administradas al mismo tiempo por su médico o enfermero.

Si toma más Sunlenca del que debe

Contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico para que le asesoren. Si toma más cantidad de la dosis recomendada de Sunlenca, puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Es importante que no olvide tomar una dosis de Sunlenca comprimidos.

Si olvidó tomar los comprimidos, contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si vomita en el plazo de 3 horas después de tomar Sunlenca comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente y tome otros dos comprimidos. Si vomita más de 3 horas después de tomar Sunlenca, no necesita tomar más comprimidos hasta la próxima dosis programada, en forma de comprimidos o inyección.

Si olvidó una inyección de Sunlenca

- Es importante que **acuda a sus citas programadas cada 6 meses** para recibir las inyecciones de Sunlenca. Esto ayudará a controlar la infección por el VIH y a evitar que su enfermedad empeore.
- Si cree que no podrá acudir a su cita para recibir las inyecciones, llame a su médico lo antes posible para comentar sus opciones de tratamiento.

No interrumpa el tratamiento con Sunlenca

No interrumpa el tratamiento con Sunlenca comprimidos sin hablar con su médico. Interrumpir Sunlenca puede afectar gravemente al funcionamiento de tratamientos futuros para el VIH.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o de infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (sida) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se

crea que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.

- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad del organismo que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
 - palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, **informe a su médico inmediatamente.**

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- **Náuseas**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sunlenca

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sunlenca

El principio activo es lenacapavir. Cada comprimido contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido

Manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), copovidona, estearato de magnesio (E572), poloxámero (ver sección 2, *Sunlenca contiene sodio*).

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Sunlenca y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Sunlenca son comprimidos recubiertos con película de color beis, en forma de cápsula, marcados en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “62L”. Sunlenca se presenta en un blíster de 5 comprimidos cubiertos por una lámina blíster. El blíster está empaquetado dentro de una bolsa de papel de aluminio. La bolsa de papel de aluminio contiene un desecante de gel de sílice que debe permanecer dentro de la bolsa de papel de aluminio para ayudar a proteger los comprimidos. El gel de sílice está empaquetado en un sobre o recipiente aparte y no se debe tragar.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.