

**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).

**(SUNLENCA ESTÁ FINANCIADO EN PACIENTES CON:**

- **CARGA VIRAL  $\geq 400$  COPIAS/ML DURANTE 8 SEMANAS**
- **RESISTENCIA DOCUMENTADA A AL MENOS 2 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (FAR) DE AL MENOS 3 DE LAS 4 PRINCIPALES CLASES TERAPÉUTICAS (ITIAN, ITINN, IP, INI)**
- **DISPONIBILIDAD DE NO MÁS DE 2 FAR COMPLETAMENTE ACTIVOS DE LAS PRINCIPALES CLASES TERAPÉUTICAS CON LOS QUE SE PUEDA COMBINAR Y**
- **CUYA ENFERMEDAD HA RESPONDIDO INADECUADAMENTE O QUE NO SON ELEGIBLES A LA TERAPIA UTILIZADA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL POR INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIÓN).**

### 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	
<b>Dosis de Sunlenca: inicio</b>	
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 <sup>a</sup> )
<b>Dosis de Sunlenca: mantenimiento</b>	
Cada 6 meses (26 semanas) <sup>b</sup> +/-2 semanas	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones de 1,5 ml <sup>a</sup> )

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]  $\geq 15$  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 solamente.

Las inyecciones de Sunlenca solo se deben administrar en el abdomen por vía subcutánea (dos inyecciones, cada una en un lugar distinto) por un profesional sanitario (ver sección 6.6). Las inyecciones de Sunlenca NO se deben administrar de forma intradérmica (ver sección 4.4). 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 instaure 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.

#### Reacciones en la zona de inyección con la administración inadecuada

La administración inadecuada (inyección intradérmica) se ha asociado con reacciones graves en la zona de inyección, incluyendo necrosis y úlceras. Las inyecciones de Sunlenca solamente se deben administrar por vía subcutánea (ver sección 4.2).

#### 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 y un inhibidor de la P-gp. Se recomienda precaución si se administra Sunlenca de forma concomitante con un sustrato sensible de CYP3A y/o de la P-gp con un margen terapéutico estrecho. Lenacapavir no es un inhibidor clínicamente significativo de 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 <sub>máx</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina <sup>a,b,c</sup> (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C <sub>máx</sub> : ↓ 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, lo 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).
<b>ANTIPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina Fenitoína	Interacción no estudiada.  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.	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.
<b>PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
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, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES</b>		
Atazanavir/cobicistat <sup>b,d,e</sup> (300 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C <sub>máx</sub> : ↑ 560 %	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C <sub>máx</sub> : ↓ 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 <sup>b,d,g</sup> (150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C <sub>máx</sub> : ↑ 110 %	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat <sup>b,d,h</sup> (800 mg/150 mg una vez al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C <sub>máx</sub> : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interacción no estudiada.  La administración concomitante de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida <sup>d,i,j</sup> (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % C <sub>máx</sub> : ↑ 24 %  Tenofovir <sup>k</sup> : AUC: ↑ 47 % C <sub>máx</sub> : ↑ 23 %	No se requiere ajuste de dosis de tenofovir alafenamida.
<b>DERIVADOS ERGÓTICOS</b>		
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 <sub>máx</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		
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 de 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"> <li>• Para el uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas</li> <li>• Para el uso una vez al día: la dosis no debe exceder los 2,5 mg</li> </ul>
<b>CORTICOESTEROIDES (sistémicos)</b>		
Cortisona/hidrocortisona Dexametasona	Interacción no estudiada.  Las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.  La administración concomitante de dexametasona sistémica puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.	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.  Se recomienda precaución cuando se administre dexametasona sistémica de forma concomitante con Sunlenca, especialmente para el uso a largo plazo. Se debe considerar el uso de otros corticoesteroides.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
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 <sup>d,i,l</sup> (2 mg dosis única; administración simultánea o 3 días después de lenacapavir)	Pitavastatina: AUC:↔ C <sub>máx</sub> :↔	No se requiere ajuste de dosis de pitavastatina ni rosuvastatina.
Rosuvastatina <sup>d,i,m</sup> (5 mg dosis única)	Rosuvastatina: AUC:↑ 31 % C <sub>máx</sub> :↑ 57 %	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		

<b>Medicamento por áreas terapéuticas</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>máx</sub></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca</b>
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.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg dosis única; vía oral; administración simultánea)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C <sub>máx</sub> : ↑ 94 %  1-hidroximidazolam <sup>o</sup> : AUC: ↓ 24 % C <sub>máx</sub> : ↓ 46 %	Se recomienda precaución cuando se administre midazolam o triazolam de forma concomitante con Sunlenca.
Midazolam <sup>d,i,n</sup> (2,5 mg dosis única; vía oral; 1 día después de lenacapavir)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C <sub>máx</sub> : ↑ 116 %  1-hidroximidazolam <sup>o</sup> : AUC: ↓ 16 % C <sub>máx</sub> : ↓ 48 %	
Triazolam	Interacción no estudiada.  La concentración plasmática de triazolam puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
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/o inhibidores de la P-gp.
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Voriconazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg dos veces al día/200 mg dos veces al día)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C <sub>máx</sub> : ↔	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.	
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub></b>		
Famotidina <sup>a,b</sup> (40 mg una vez al día, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28 % C <sub>máx</sub> : ↔	No se requiere ajuste de dosis de famotidina.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sunlenca
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.
<b>HORMONAS DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO</b>		
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**

<b>Frecuencia<sup>a</sup></b>	<b>Reacción adversa</b>
<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 <sup>b</sup>

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 en CAPELLA, y necrosis identificada durante la vigilancia poscomercialización.

#### 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **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 CE<sub>50</sub> y de selectividad (CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>95</sub> 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 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  $\geq 400$  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  $127 \text{ células/mm}^3$  (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  $195 \text{ células/mm}^3$  (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)**

	<b>Sunlenca (n = 24)</b>	<b>Placebo (n = 12)</b>
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción <math>\geq 0,5 \log_{10}</math> en la carga viral</b>	87,5 %	16,7 %
<b>Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %); valor p</b>	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<sup>a</sup> y 52<sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	19 %	14 %
ARN del VIH-1 ≥200 copias/ml <sup>c</sup>	11 %	11 %
<b>Ausencia de datos virológicos en el intervalo de la semana 26 o 52</b>		
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>d</sup>	0	0
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos <sup>e</sup> 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<sup>a</sup> y 52<sup>b</sup> con Sunlenca junto con el TBO en el ensayo CAPELLA (Cohorte 1)**

	Sunlenca más el TBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
<b>Carga viral plasmática basal (copias/ml)</b>		
≤ 100.000	86 % (25/29)	86 % (25/29)
> 100.000	57 % (4/7)	71 % (5/7)
<b>Recuentos basales de CD4+ (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)
<b>Perfil de resistencia a INSTI basal</b>		
Con resistencia a INSTI	85 % (23/27)	81 % (22/27)
Sin resistencia a INSTI	63 % (5/8)	88 % (7/8)
<b>Número de medicamentos ARV totalmente activos en el TBO</b>		
0	67 % (4/6)	67 % (4/6)
1	86 % (12/14)	79 % (11/14)
≥ 2	81 % (13/16)	94 % (15/16)
<b>Uso de DTG y/o DRV en el TBO</b>		
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/mm<sup>3</sup> (intervalo: de -101 a 522) y 83 células/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> (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 ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{valle}}$ ) 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 %) <sup>a</sup>	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)
$AUC_{\text{tau}}$ (h•ng/ml)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
$C_{\text{valle}}$ (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 CYP3A 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<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub>, 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<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub>, 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 en humanos (DRH).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se notificaron sarcomas primarios subcutáneos provocados por el tratamiento con lenacapavir asociados a fibrosis e inflamación en los lugares de inyección en animales a los que se administró una dosis de 927 mg/kg una vez cada 13 semanas. Se observaron sarcomas en 11/110 animales con la dosis alta, con hasta 16 lugares de inyección en cada animal, lo que equivale a una incidencia de <1 % del total de lugares de inyección en todos los animales con la dosis alta. Es difícil determinar las concentraciones farmacológicas en los lugares de administración de la inyección de liberación prolongada, pero a nivel sistémico la dosis de 927 mg/kg equivale a una exposición 44 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Al nivel sin efecto adverso observado (NOAEL), la dosis de 309 mg/kg equivale a una exposición 25 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Las ratas son propensas a la formación de sarcomas en el lugar de la administración de la inyección subcutánea, pero no se puede descartar su relevancia clínica debido a la larga duración de la liberación prolongada del fármaco en seres humanos. No hubo neoplasias asociadas a la exposición sistémica a lenacapavir con ninguna de las dosis.

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 DRH. En ratas y conejos, el desarrollo embrionofetal 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**

01/2025

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

**REQUISITOS DE DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Uso Hospitalario.

**PRECIO**

PVL Notificado 20.221,50 € por envase de 2 viales.