

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunlenca 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

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

Início

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

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

Tabela 1: Regime de tratamento recomendado para Sunlenca: início

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

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

Dose esquecida

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

(ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

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

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

Infeções oportunistas

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

Coadministração com outros medicamentos

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

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de lenacapavir

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

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

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

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

Efeito de lenacapavir na farmacocinética de outros medicamentos

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

Tabela 2: Interações entre Sunlenca e outros medicamentos

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

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Sunlenca
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS		
Atazanavir/cobicistate ^{b,d,e} (300 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirina Nevirapina Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de etravirina, nevirapina ou tipranavir/ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.	
Cobicistate ^{b,d,g} (150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Darunavir/cobicistate ^{b,d,h} (800 mg/150 mg uma vez por dia)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interação não estudada. A coadministração de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	
Tenofovir alafenamida ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Não é necessário ajuste posológico de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergotamina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Recomenda-se precaução quando for coadministrada di-hidroergotamina ou ergotamina com Sunlenca.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. A concentração plasmática dos inibidores da PDE-5 poderá aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Utilização de inibidores da PDE-5 para a hipertensão arterial pulmonar: A coadministração com tadalafil não é recomendada. Utilização de inibidores da PDE-5 para a disfunção erétil: Sildenafil: É recomendada uma dose inicial de 25 mg. Vardenafil: Não mais de 5 mg num período de 24 horas. Tadalafil: <ul style="list-style-type: none"> • Para utilização conforme necessário: não mais de 10 mg a cada 72 horas • Para utilização uma vez por dia: a dose não deve exceder 2,5 mg

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

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

a Em jejum.

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

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

d Pós-prandial.

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

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

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

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

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

j Avaliado como sendo um substrato da gp-P.

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

l Avaliada como sendo um substrato de OATP.

m Avaliada como sendo um substrato da BCRP.

n Avaliado como sendo um substrato do CYP3A.

o Metabolito ativo principal do midazolam.

p Avaliado como sendo um inibidor potente do CYP3A.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente em doentes adultos com VIH com considerável experiência terapêutica foi náuseas (4%).

Lista tabelada das reações adversas

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

Tabela 3: Lista tabelada das reações adversas

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reconstituição imunológica inflamatória

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Atividade antivírica e seletividade *in vitro*

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

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

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

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

Resistência

Em cultura celular

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

No estudo GS-US-200-4625 (“CAPELLA”), 29% (21/72) dos doentes com considerável experiência terapêutica cumpriram os critérios para análises de resistência até à semana 52 (ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml na falência virológica confirmada [resposta virológica subótima na semana 4, recorrência (*rebound*) virológica ou viremia na última consulta]) e foram analisados quanto ao aparecimento de mutações associadas ao lenacapavir. Foram encontradas mutações na cápside associadas ao lenacapavir em 11,1% (n = 8) destes doentes. A mutação M66I na CA foi observada em 8,3% (n = 6) dos doentes, isoladamente ou em combinação com outras mutações da cápside associadas a Sunlenca, incluindo N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C e T107A. Um doente tinha uma mutação K70H na CA que surgiu juntamente com T107T/N, e um doente apresentou a ocorrência de ambas as mutações Q67H e K70R na CA.

As análises fenotípicas indicaram que as mutações M66I e K70H estiveram associadas a uma diminuição média na sensibilidade ao lenacapavir de 234 e 265 vezes, respetivamente, quando comparadas com o WT. O padrão de resistência Q67H + K70R da CA esteve associado a uma diminuição de 15 vezes na sensibilidade ao lenacapavir.

Resistência cruzada

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

Efeitos no eletrocardiograma

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

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de Sunlenca em doentes com infeção por VIH-1 multirresistente a fármacos baseia-se em dados de 52 semanas de um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo e parcialmente aleatorizado, o GS-US-200-4625 (“CAPELLA”).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Sunlenca mais RBO (n = 36)	
	Semana 26	Semana 52
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	81%	83%
ARN VIH-1 < 200 cópias/ml	89%	86%
ARN VIH-1 \geq 50 cópias/ml^c	19%	14%
ARN VIH-1 \geq 200 cópias/ml^c	11%	11%
Sem dados virológicos na janela da semana 26 ou semana 52	0	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^d	0	0
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ^e e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ou < 200 cópias/ml	0	3%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0

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

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

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

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

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

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

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

	Sunlenca mais RBO (n = 36)	
Sem DTG ou DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

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

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

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

Na coorte 1, nas semanas 26 e 52, a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ foi de 81 células/mm³ (intervalo: -101 a 522) e 83 células/mm³ (intervalo: -194 a 467).

Na coorte 2, na semana 26, 81% (29/36) dos doentes alcançaram um nível de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e a alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ foi de 98 células/mm³ (intervalo: -103 a 459).

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

Administração oral

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

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

Administração subcutânea

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

Parâmetros farmacocinéticos

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

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

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

Parâmetro Média (%CV) ^a	Dia 1 e 2: 600 mg (oral), Dia 8: 300 mg (oral), Dia 15: 927 mg (SC)		
	Dia 1 até ao Dia 15	Dia 15 até ao fim do mês 6	Estado estacionário
C _{vale} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = coeficiente de variação; SC = subcutânea

a Exposição simulada utilizando a análise FC da população.

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Linearidade/não linearidade

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

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

Outras populações especiais

Idade, sexo e raça

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Película de revestimento

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/22/1671/001

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

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2024

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