

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 464 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 463,5 mg ленакапавир (lenacapavir) в 1,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Бистър, жълт до кафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sunlenca инжекция в комбинация с друго(и) антиретровирусно(и) средство(а) е показан за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1 с множествена лекарствена резистентност, при които не може да се състави по друг начин супресивна антивирусна схема (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се предпише от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Всяка инжекция трябва да се прилага от медицински специалист.

Преди започване на лечение с ленакапавир, медицинският специалист трябва внимателно да подбере пациенти, които са съгласни да спазват необходимата схема на инжектиране, както и да консултира пациентите относно значението на придържане към планираните визити за прилагане с цел поддържане на вирусната супресия и намаляване на риска от ребаунд и потенциалното развитие на резистентност, свързана с пропуснати дози. Медицинските специалисти, също така, трябва да консултират пациентите относно значението на спазването на оптимизирана основна схема (ООС) за допълнително намаляване на риска от вирусен ребаунд и потенциално развитие на резистентност.

Ако приложението на Sunlenca се прекрати, е от основно значение, когато това е възможно, да се приложи алтернативна, изцяло супресивна антиретровирусна схема не по-късно от 28 седмици след последната инжекция на Sunlenca (вж. точка 4.4).

Дозировка

Започване

На ден 1 и ден 2 на лечението препоръчителната доза Sunlenca е 600 mg дневно, приемана перорално. На ден 8 на лечението препоръчителната доза е 300 mg перорално. След това на ден 15 на лечението препоръчителната доза е 927 mg, приложена чрез подкожна инжекция.

Перорално таблетките могат да се приемат със или без храна (вж. кратката характеристика на продукта на Sunlenca таблетки).

Поддържане

Препоръчителната доза е 927 mg Sunlenca, приложена чрез подкожна инжекция, веднъж на всеки 6 месеца (26 седмици) от датата на последната инжекция (+/- 2 седмици).

Таблица 1: Препоръчителна схема на лечение за Sunlenca: схема за започване и поддържане на дозата

Време на лечение	
Доза Sunlenca: започване	
Ден 1	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 2	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 8	300 mg перорално (1 x 300 mg таблетка)
Ден 15	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^a)
Доза Sunlenca: поддържане	
На всеки 6 месеца (26 седмици) ^b +/- 2 седмици	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^a)

a Две инжекции, всяка на отделно място в областта на корема.

b От датата на последната инжекция.

Пропусната доза

По време на периода на поддържане, ако са изминали повече от 28 седмици от последната инжекция и ако е клинично уместно да се продължи лечението с Sunlenca, схемата трябва да се започне отново от ден 1 (вж. таблица 1).

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] $\geq$ 15 ml/min). Sunlenca не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl < 15 ml/min или на диализа) (вж. точка 5.2), поради което Sunlenca трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A или B). Sunlenca не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 5.2), поради което Sunlenca трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sunlenca при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Sunlenca инжекции трябва да се прилагат само подкожно в областта на корема (две инжекции, всяка на различно място) от медицински специалист (вж. точка 6.6). Sunlenca инжекции НЕ трябва да се прилагат интрадермално (вж. точка 4.4). За указания относно приготвянето и приложението вижте „Указания за употреба“ в листовката. „Указанията за употреба“ са налични и като карта в комплекта за инжектиране.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A, P-gp и UGT1A1, като:

- антимикобактериални средства: рифампицин
 - антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин
 - растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от резистентност след прекратяване на лечението

За да се сведе до минимум рискът от развитие на вирусна резистентност при прекратяване на Sunlenca, е от основно значение, когато това е възможно, да се приложи алтернативна, изцяло супресивна антиретровирусна схема не по-късно от 28 седмици след последната инжекция на Sunlenca.

При подозрения за вирусологичен неуспех трябва да се приложи алтернатива схема, когато това е възможно.

Употреба на други лекарствени продукти след прекратяване на ленакапавир

Ако Sunlenca се прекрати, резидуални концентрации на ленакапавир може да останат в системното кръвообращение на пациентите за продължителни периоди. Тези концентрации може да повлияят на експозициите на други лекарствени продукти (т.е. чувствителни CYP3A субстрати), които са започнати в рамките на 9 месеца след последната доза на Sunlenca, приложена подкожно (вж. точка 4.5). Не се очаква тези концентрации да повлияят на експозициите на други антиретровирусни средства, които са започнати след прекратяване на Sunlenca.

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти с HIV с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят, и когато е необходимо, да се приложи лечение.

Получени са съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране при неправилно приложение

Неправилното приложение (интрадермална инжекция) се свързва със сериозни реакции на мястото на инжектиране, включително некроза и разязвяване. Sunlenca инжекции трябва да се прилагат само подкожно (вж. точка 4.2).

Бавно отзвучаващи или неотзвучаващи възли и индурации на мястото на инжектиране

Приложението на Sunlenca може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (injection site reactions, ISRs), включително възли и индурации. Медицинските специалисти трябва да информират пациентите, че може да е необходимо по-дълго време за отзвучаване на възлите и индурациите на мястото на инжектиране, отколкото при други ISRs, или те може да не отзвучат. В CAPELLA (вж. точка 5.1) възлите, свързани с първите инжекции Sunlenca, не отзвучават при 10% от участниците след медиана на проследяване 554 дни, докато всички индурации отзвучават (вж. точка 4.8). Механизмът, водещ до персистирането на възлите на мястото на инжектиране при някои участници, не е напълно установен, но може да е свързан с наличие на подкожно депо на лекарството и свързан с това отговор към чуждо тяло на мястото на инжектиране. Трябва да се провежда клинично наблюдение на неотзвучаващите ISRs.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Sunlenca или която и да е друга антиретровирусна терапия не води до излекуване на инфекцията с HIV и те могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV. Поради това, пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са умерени индуктори на CYP3A и P-gp (напр. ефавиренц) (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни инхибитори едновременно на CYP3A, P-gp и UGT1A1 (т.е. всичките 3 пътя), като атазанавир/кобицистат (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ленакапавир

Ленакапавир е субстрат на CYP3A, P-gp и UGT1A1. Силните индуктори на CYP3A, P-gp и UGT1A1, като рифампицин, може да намалят значимо плазмените концентрации на ленакапавир, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност, поради което едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3). Умерените индуктори на CYP3A и P-gp, като ефавиренц, също може да намалят значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори на CYP3A, P-gp и UGT1A1 заедно (т.е. всичките 3 пътя), като атазанавир/кобицистат, може да повишат значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори само на CYP3A4 (напр. вориконазол) или силните инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-гр (напр. кобицистат) не водят до клинично значимо повишение на експозицията на ленакапавир.

Ефект на ленакапавир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Ленакапавир е умерен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-гр. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на Sunlensa с чувствителен субстрат на CYP3A и/или P-гр с тесен терапевтичен индекс. Ленакапавир не е клинично значим инхибитор на BCRP и не инхибира OATP.

Таблица 2: Взаимодействия между Sunlensa и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlensa
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^{а,б,в} (600 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на рифабутин може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Оскарбазепин Фенобарбитал	Едновременното приложение на карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин с ленакапавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4). Трябва да се обмислят алтернативни антиконвулсанти.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на жълт кантарион може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Атазанавир/кобицистат ^{б,г,д} (300 mg/150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Ефавиренц ^{б,г,е} (600 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Етравирин Невирапин Типранавир/ритонавир	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на етравирин, невирапин или типранавир/ритонавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	
Кобицистат ^{б,г,ж} (150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Дарунавир/кобицистат ^{б,г,з} (800 mg/150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ритонавир	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на ритонавир може да повиши плазмените концентрации на ленакапавир.	
Тенофовир алафенамид ^{г,и,й} (25 mg)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Тенофовир ^к : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Не се налага адаптиране на дозата на тенофовир алафенамид.
ЕРГО-ПРОИЗВОДНИ		
Дихидроерготамин Ерготамин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на дихидроерготамин или ерготамин със Sunlenca.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА-5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на инхибиторите на PDE-5 може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Употреба на инхибитори на PDE-5 при белодробна артериална хипертония: не се препоръчва едновременно приложение с тадалафил. Употреба на инхибитори на PDE-5 при еректилна дисфункция: Силденафил: препоръчва се начална доза 25 mg. Варденафил: не повече от 5 mg за период от 24 часа. Тадалафил: - За употреба според необходимостта: но не повече от 10 mg на всеки 72 часа - За употреба веднъж дневно: дозата не трябва да превишава 2,5 mg
КОРТИКОСТЕРОИДИ (системни)		
Кортизон/хидрокортизон Дексаметазон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на кортикостероидите може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир. Едновременното приложение със системен дексаметазон може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение на Sunlenca с кортикостероиди, чиито експозиции значително се повишават от инхибитори на CYP3A, може да повиши риска от синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Започнете с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на системен дексаметазон със Sunlenca, особено при дългосрочна употреба. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди.
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Започнете ловастатин и симвастатин с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност (напр. миопатия).
Аторвастатин		Не се налага адаптиране на дозата на аторвастатин.
Питавастатин ^{Г,И,Л} (2 mg единична доза; едновременно или 3 дни след ленакапавир)	Питавастатин: AUC:↔ C _{max} :↔	Не се налага адаптиране на дозата на питавастатин и розувастатин.
Розувастатин ^{Г,И,М} (5 mg единична доза)	Розувастатин: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на дигоксин може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Мидазолам ^{Г,И,Н} (2,5 mg единична доза; перорално; едновременно приложение)	Мидазолам: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-хидроксимидазолам ^О : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на мидазолам или триазолам със Sunlenca.
Мидазолам ^{Г,И,Н} (2,5 mg единична доза; перорално 1 ден след ленакапавир)	Мидазолам: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-хидроксимидазолам: AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Триазолам	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на триазолам може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Директни перорални антикоагуланти (DOAC) Ривароксабан Дабигатран Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на DOAC може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Може да е необходимо адаптиране на дозата DOAC, поради потенциалния риск от кървене. Направете справка в кратката характеристика на продукта на DOAC за допълнителна информация относно употребата в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A и/или инхибитори на P-gr.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Вориконазол ^{а,б,п,р} (400 mg два пъти дневно/200 mg два пъти дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Итраконазол Кетоконазол	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на ленакапавир може да се повиши при едновременно приложение с итраконазол или кетоконазол.	
АНТАГОНИСТИ НА H2-РЕЦЕПТОР		
Фамотидин ^{а,б} (40 mg веднъж дневно, 2 часа преди ленакапавир)	Фамотидин: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на фамотидин.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол Прогестини	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на етинилестрадиол и прогестини може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Не се налага адаптиране на дозата етинилестрадиол и прогестини.
ПОЛОВИ ХОРМОНИ		
17β-естрадиол Антиандрогени Прогестоген Тестостерон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Не се налага адаптиране на дозата на тези полови-утвърждаващи хормони.

- а На гладно.
- б Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 300 mg, приложена перорално.
- в Оценен като силен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gr и UGT.
- г След хранене.
- д Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на UGT1A1 и P-gr.
- е Оценен като умерен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gr.
- ж Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gr.
- з Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор и индуктор на P-gr.
- и Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 600 mg след натоварваща схема с 600 mg два пъти дневно за 2 дни, единични дози 600 mg ленакапавир са приложени с всеки едновременно приложен лекарствен продукт.
- й Оценен като субстрат на P-gr.
- к Тенофовир алафенамид се преобразува до тенофовир *in vivo*.
- л Оценен като субстрат на OATP.
- м Оценен като субстрат на BCRP.
- н Оценен като субстрат на CYP3A.
- о Основен активен метаболит на мидазолам.
- п Оценен като силен инхибитор на CYP3A.
- р Това проучване е проведено с използване на натоварваща доза вориконазол 400 mg два пъти дневно за ден, последвана от 200 mg поддържаща доза два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ленакапавир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Sunlenca по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Sunlenca.

Кърмене

За да се избегне предаването на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Не е известно дали ленакапавир се екскретира в кърмата. След приложение при плъхове по време на бременността и в периода на лактация, ленакапавир се открива в ниски нива в плазмата на бозаещите малки плъхчета, без ефекти при тях.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Sunlenca да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при възрастни участници с HIV, на които са прилагани множество лечения, са ISRs (76%) и гадене (6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Табличен списък на нежеланите реакции е представен в таблица 3. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Честота ^a	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
С неизвестна честота	Възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Гадене
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести	Реакции на място на инжектиране ^b

a Честота, базирана на всички участници (кохорти 1 и 2) в CAPELLA (вж. точка 5.1).

b Включва подуване на мястото на инжектиране, болка, възел, еритема, индурация, пруритус, екстравазация, дискомфорт, маса, хематом, оток и разязвяване от CAPELLA; и некроза, идентифицирана от постмаркетинговото наблюдение.

Описание на избрани нежелани реакции

Възпалителен синдром на имунно възстановяване

При пациенти с HIV с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Получени са съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Локални реакции на мястото на инжектиране

До седмица 156 на лечение повечето участници имаха леки (степен 1, 54%) или умерени (степен 2, 17%) ISRs. Шест процента (4/72) от участниците получиха тежка степен 3 ISR с медиана на времето до отзвучаване 15 (диапазон: 1 до 71) дни. При никои от пациентите не се наблюдаваше ISR степен 4. Медианата на времето до отзвучаване на всички ISRs, с изключение на възли и индурации, беше 5 дни. Медианата на времето до отзвучаване на възлите и индурациите, свързани с първите инжекции Sunlenca, е съответно 191 (Q1, Q3: 71, 366) и 113 (Q1, Q3: 29, 224) дни. След медиана на проследяване от 554 дни възлите, свързани с първите инжекции Sunlenca, не са отзвучали при 10% (7/72) от участниците. Всички индурации, свързани с първите инжекции Sunlenca, са отзвучали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране пациентите трябва да се проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране със Sunlenca включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Тъй като ленакапавир се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно той да може значимо да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба; други антивирусни средства, АТС код: J05AX31

Механизъм на действие

Ленакапавир е многоетапен, селективен инхибитор на функцията на капсида на HIV-1, който пряко се свързва с интерфейса между субединиците на капсидния протеин (CA). Ленакапавир инхибира репликацията на HIV-1 чрез повлияване на множество, основни етапи в жизнения цикъл на вируса, включително медиацията от капсида-тъптейк на HIV-1 провирусна ДНК в ядрото (като блокира протеините за импортиране в ядрото, които се свързват с капсида), асемблирането и освобождаването на вируса (като повлиява Gag/Gag-Pol функцията, намалявайки производството на CA субединици) и образуването на ядрото на капсида (като намалява степента на асоцииране на субединиците на капсида, водещо до неправилно формирани капсиди).

Антивирусна активност и селективност *in vitro*

Антивирусната активност на ленакапавир при лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, PBMC, първични моноцити/макрофаги и CD4+ T-лимфоцити. Стойностите на EC₅₀ и селективността (CC₅₀/EC₅₀) варират съответно от 30 до 190 pM и 140 000 до > 1 670 000 за див тип (WT) на вируса HIV-1. Коригираната за протеини EC₉₅ на ленакапавир е 4 nM (3,87 ng на ml) в MT-4 T-клетъчната линия за WT HIV-1 вирус.

Наблюдават се синергични антивирусни ефекти при проучване на ленакапавир в комбинация с лекарства, представители на основните класове на антиретровирусните средства (нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs], ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, INSTIs], инхибитори на трансфера на вериги от интегразата [integrase strand-transfer inhibitor, INSTI] и протеазни инхибитори [protease inhibitor, PI]). Не се наблюдава антагонизъм при тези комбинации.

Ленакапавир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу всички HIV-1 групи (M, N, O), включително подтипове A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Ленакапавир е от 15 до 25 пъти по-малко активен срещу HIV-2 изолати в сравнение с HIV-1.

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HIV-1 варианти с намалена чувствителност към ленакапавир. В *in vitro* селектираните варианти с резистентност към ленакапавир се идентифицират 7 мутации в СА: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S и T107N самостоятелно или в двойна комбинация. Фенотипната чувствителност към ленакапавир е намалена от 4 до > 3 226 пъти в сравнение с вируса WT. HIV-1 варианти с > 10-кратно намаление на чувствителността към ленакапавир в сравнение с вируса WT показват намалена способност за репликация в първични човешки CD4⁺ Т-лимфоцити и макрофаги (съответно 0,03 – 28% и 1,9 – 72% от вируса WT).

В GS-US-200-4625 („CAPELLA“), 39% (28/72) от участниците, които са получавали множество лечения, отговарят на критериите за анализи на резистентността до седмица 156 (HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml при потвърден вирусологичен неуспех [недостатъчен вирусологичен отговор на седмица 4, вирусологичен рибануд или вiremия при последната визита]) и са анализирани за свързана с ленакапавир поява на мутация. Установени са свързани с ленакапавир капсидни мутации при 19,0% (n = 14) от участниците. M66I СА мутацията се наблюдава при 8,3% (n = 6) от участниците самостоятелно или в комбинация с други свързани със Sunlenca капсидни мутации, включително Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T и T107 T/A/C. Четирима участници имат поява на Q67H + K70R в СА, със или без A105T и/или T107N. При един участник има поява на K70N + N74K + T107T/N, при един участник има поява на N74D самостоятелно, при един участник има поява на Q67Q/H самостоятелно и при един участник има поява на Q67K + K70H. Осем участници с вирусологичен неуспех имат появяващи се резистентни субституции към компоненти на ООС.

Фенотипните анализи показват, че моделите M66I и Q67K + K70H мутациите са свързани с намаление на чувствителността към ленакапавир от съответно 234 пъти (медиана) и 167 пъти в сравнение с WT. Q67H + K70R + A105T или T107N моделът на резистентност се свързва със средно 195-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT, а Q67H + K70R самостоятелно се свързва с 15-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT. Наличието на мутации K70N + N74K се свързва с 289-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT, а мутацията Q67Q/H се свързва с 5,9-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT.

Кръстосана резистентност

Антивирусната активност на ленакапавир *in vitro* е установена срещу широк спектър от мутанти, насочени към HIV-1 сайта и получени от пациенти HIV-1 изолати с резистентност към 4-те основни класа антиретровирусни средства (NRTI, NNRTI, INSTI и PI; n = 58), както и към вируси, резистентни към инхибитори на съзряването (n = 24) и към вируси, резистентни към класа инхибитори на навлизането (entry inhibitor, EI) (фостемсавир, ибализумаб, маравирок и енфувиртид; n = 42). Тези данни показват, че ленакапавир запазва пълна активност срещу всички тествани варианти, демонстрирайки неприпокриващ се профил на резистентност. Освен това, антивирусната активност на ленакапавир в изолати на пациенти не се повлиява от наличието на естествено налични Gag полиморфизми.

Ефекти върху електрокардиограмата

В задълбочено проучване с паралелен дизайн на QT/QTc, ленакапавир не оказва клинично значим ефект върху QTcF интервала. При супратерапевтични експозиции на ленакапавир (9 пъти по-високи от терапевтичните експозиции на Sunlenca) предвижданото средно (горен 90% доверителен интервал) удължаване на QTcF интервала беше 2,6 (4,8) msec и нямаше връзка (p = 0,36) между наблюдаваните плазмени концентрации на ленакапавир и промените в QTcF.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на Sunlenca при участници, които са получавали множество лечения с HIV-1 мултилекарствена резистентност, са базирани на 156-седмични данни от частично-рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо, многоцентрово проучване, GS-US-200-4625 („CAPELLA“).

CAPELLA е проведено при получавали множество лечения 72 участници с HIV-1, резистентен към множество класове средства. Изискваше се участниците да имат вирусен товар ≥ 400 копия/ml, документирана резистентност към най-малко два антиретровирусни лекарствени продукта от всеки от най-малко 3 от 4 класа антиретровирусни лекарствени продукти (NRTI, NNRTI, PI и INSTI), и не повече от 2 напълно активни антиретровирусни лекарствени продукта от 4 класа антиретровирусни лекарствени продукта, оставащи на изходното ниво поради резистентност, непоносимост, достъп до лекарствени продукти, противопоказания или други съображения, свързани с безопасността.

Изпитването се състоеше от две кохорти. Участниците се включваха в рандомизираната кохорта (кохорта 1, $n = 36$), ако имаха намаление от $< 0,5 \log_{10}$ на HIV-1 РНК в сравнение със скрининговата визита. Участниците се включваха в нерандомизираната кохорта (кохорта 2, $n = 36$), ако имаха намаление от $\geq 0,5 \log_{10}$ на HIV-1 РНК в сравнение със скрининговата визита или след като кохорта 1 достигна планирания размер на извадката. На участниците се прилагаша 600 mg, 600 mg и 300 mg ленакапавир перорално съответно на дни 1, 2 и 8, последвани от 927 mg подкожно на ден 15 и 927 mg подкожно на всеки 6 месеца след това (вж. точка 5.2).

През 14-дневния период на функционална монотерапия участниците в кохорта 1 бяха рандомизирани в съотношение 2:1 по заслепен начин да получават Sunlenca или плацебо, докато продължават тяхната неуспешна схема. След периода на функционална монотерапия участниците, които са получавали Sunlenca, продължаваха да приемат Sunlenca заедно с ООС; а участниците, които получаваха плацебо през този период, започваха да приемат Sunlenca заедно с ООС.

По-голямата част от участниците в кохорта 1 бяха мъже (72%), от бялата раса (46%) или чернокожи (46%), и на възраст между 24 и 71 години (средно [SD]: 52 [11,2] години). Медианата на вирусния товар и броят на CD4+ клетките на изходно ниво бяха съответно $4,5 \log_{10}$ копия/ml (диапазон от 2,33 до 5,40) и 127 клетки/mm³ (диапазон от 6 до 827). При по-голямата част (53%) от пациентите нямаше напълно активни средства в рамките на тяхната първоначална неуспешна схема.

Участниците в кохорта 2 започваха Sunlenca и ООС на ден 1.

По-голямата част от участниците в кохорта 2 бяха мъже (78%), от бялата раса (36%), чернокожи (31%) или азиатци (33%), и на възраст между 23 и 78 години (средно [SD]: 48 [13,7] години). Медианата на вирусния товар и броят на CD4+ клетките на изходно ниво бяха съответно $4,5 \log_{10}$ копия/ml (диапазон от 1,28 до 5,70) и 195 клетки/mm³ (диапазон от 3 до 1 296). В кохорта 2, 31% от участниците не са имали напълно активни средства, 42% са имали 1 напълно активно средство, а 28% са имали 2 или повече напълно активни средства в тяхната първоначална неуспешна схема.

Първичната крайна точка за ефикасност беше делът на пациентите в кохорта 1, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ копия/ml намаление от изходното ниво на HIV-1 РНК в края на периода на функционална монотерапия. Резултатите от анализа на първичната крайна точка показаха превъзходство на Sunlenca в сравнение с плацебо, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Дял на участниците, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ намаление на вирусния товар (кохорта 1)

	Sunlenca (n = 24)	Плацебо (n = 12)
Дял на участниците, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ намаление на вирусния товар	87,5%	16,7%
Разлика в лечението (95% CI); p-стойност	70,8% (34,9% до 90,0%); p < 0,0001	

Резултатите на седмица 26, 52 и 156 са представени в таблица 5 и таблица 6.

Таблица 5: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК < 50 копия/ml и < 200 копия/ml) на седмици 26^a, 52^b и 156 със Sunlenca и ООС в изпитването CAPELLA (кохорта 1)

	Sunlenca име плюс ООС		
	Седмица 26 n = 36	Седмица 52 n = 36	Седмица 156 n = 34^г
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	81%	83%	65% ^а
HIV-1 РНК < 200 копия/ml	89%	86%	68% ^е
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^ж	19%	14%	18%
HIV-1 РНК ≥ 200 копия/ml^ж	11%	11%	15%
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 26, 52 или 156	0	3%	18%
Прекратено лекарство по проучването поради НС или смърт^з	0	0	3%
Прекратен прием на лекарството по проучването по други причини^и и последно наличните HIV-1 РНК < 50 копия/ml или < 200 копия/ml	0	3%	9%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	0	0	6%

а Времеви период през седмица 26 е между ден 184 и 232 (включително).

б Времеви период през седмица 52 е между ден 324 и 414 (включително).

в Времеви период през седмица 156 е между ден 1 052 и 1 142 (включително).

г Двама участници, които завършват изпитването CAPELLA преди седмица 156, са изключени от анализа.

д На базата на липсващи = изключен анализ за приписване на липсващи стойности, 82% (23/28) от участниците имаха HIV-1 РНК < 50 копия/ml през седмица 156.

е На базата на липсващи = изключен анализ за приписване на липсващи стойности, 86% (24/28) от участниците имаха HIV-1 РНК < 200 копия/ml през седмица 156.

ж Включва участници, които са имали съответно ≥ 50 копия/ml или ≥ 200 копия/ml във времеви период през седмица 26, 52 или 156; участници, които са прекратили рано участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или загуба на ефикасност, и са имали времеви ≥ 50 копия/ml или ≥ 200 копия/ml при прекратяване на участието.

з Включва участници, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

и Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Таблица 6: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на изходни ковариати на седмици 26^a, и 52^б и 156^в със Sunlenca плюс ООС в изпитването CAPELLA (кохорта 1)

	Sunlenca плюс ООС		
	Седмица 26 n = 36	Седмица 52 n = 36	Седмица 156 n = 34
Изходен плазмен вирусологичен товар (копия/ml)			
$\leq 100\ 000$	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
$> 100\ 000$	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Изходни CD4⁺ (клетки/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)

	Sunlenca плюс ООС		
	Седмица 26 n = 36	Седмица 52 n = 36	Седмица 156 n = 34
Изходен профил на резистентност към INSTI			
С резистентност към INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Без резистентност към INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Брой на напълно активни ARV средства в ООС			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Употреба на DTG и/или DRV в ООС			
С DTG и DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
С DTG, без DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Без DTG, с DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Без DTG или DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = антиретровирусно; DRV = дарунавир; DTG = долутегравир; INSTI = инхибитор на трансфера на вериги от интегразата; OBR = оптимизирана основна схема

а Времевият период през седмица 26 е между ден 184 и 232 (включително).

б Времевият период през седмица 52 е между ден 324 и 414 (включително).

в Времевият период през седмица 156 е между ден 1 052 и 1 142 (включително).

В кохорта 1 на седмица 26, 52 и 156 средната промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките беше съответно 81 клетки/mm³ (диапазон: -101 до 522), 82 клетки/mm³ (диапазон: -194 до 467) и 157 клетки/mm³ (диапазон: -93 до 659).

В кохорта 2 на седмица 26, 52 и 156 81% (29/36), 72% (26/36) и 58% (21/36) от участниците постигнаха съответно HIV-1 РНК < 50 копия/ml и средна промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките от 98 клетки/mm³ (диапазон: -103 до 459), 113 клетки/mm³ (диапазон: -124 до 405) и 173 клетки/mm³ (диапазон: -168 до 455).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sunlenca в една или повече подгрупи на педиатричната популация при HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозициите на ленакапавир (AUC_{tau}, C_{max} и C_{trough}) са от 29% до 84% по-високи при участниците с HIV-1 инфекция, получаващи множество лечения, в сравнение с участниците без HIV-1 инфекция въз основа на популационния фармакокинетичен анализ.

Абсорбция

Подкожно приложение

Ленакапавир се абсорбира напълно след подкожно приложение. Поради бавното освобождаване от мястото на подкожно приложение, профилът на абсорбция на подкожно приложен ленакапавир е сложен с пикови плазмени концентрации, постигнати 84 дни след приложение.

Перорално приложение

След перорално приложение ленакапавир се абсорбира с пикови плазмени концентрации приблизително 4 часа след прилагането на Sunlenca. Абсолютната бионаличност след перорално приложение на ленакапавир е ниска (приблизително от 6 до 10%). Ленакапавир е субстрат на P-gr.

AUC, C_{max} и T_{max} на ленакапавир са сравними след прием на храна с ниско съдържание на мазнини (~400 kcal, 25% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~1 000 kcal, 50%

мазнини) в сравнение с прием на гладно. Перорално ленакапавир може да се прилага независимо от приема на храна.

Фармакокинетични параметри

Симулираните експозиции в стационарно състояние на ленакапавир след препоръчителната схема на прилагане при участници с HIV, които са получавали множество лечения, са предоставени в таблица 7.

Таблица 7: Фармакокинетични параметри на ленакапавир след перорално и подкожно приложение

Параметър Средно (%CV) ^a	Ден 1 и 2: 600 mg (перорално), ден 8: 300 mg (перорално), ден 15: 927 mg (s.c.)		
	Ден 1 до ден 15	Ден 15 до края на месец 6	Стационарно състояние
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (718)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = коефициент на вариация; s.c. = подкожно

a Симулирани експозиции с използване на популационен ФК анализ.

Разпределение

Обемът на разпределение на ленакапавир в стационарно състояние е 976 литра при участниците с HIV-1 инфекция, които са получавали множество лечения, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Ленакапавир се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,8%, въз основа на *in vivo* данни).

Биотрансформация

След еднократна интравенозна доза радиомаркиран ленакапавир при здрави участници 76% от общата радиоактивността се възстановява във фекалиите и < 1% от урината. Непромененият ленакапавир е преобладаващата молекула в плазмата (69%) и фекалиите (33%). Метаболизмът играе по-малка роля при елиминирането на ленакапавир. Ленакапавир се метаболизира чрез оксидиране, N-деалкилиране, хидрогениране, амидна хидролиза, глюкурониране, конюгация с хексоза, конюгация с пентоза и конюгация с глутатион; предимно чрез CYP3A и UGT1A1. Никой отделен циркулиращ метаболит не представлява > 10% от свързаната с лекарството плазмена експозиция.

Елиминиране

Медианата на полуживота след перорално и подкожно приложение варира съответно от 10 до 12 дни и от 8 до 12 седмици. Клирънсът на ленакапавир е 3,62 l/h при участниците с HIV-1 инфекция, които са получавали множество лечения, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след перорално приложение е нелинейна и по-малко от пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 50 до 1 800 mg.

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след подкожна инжекция (309 mg/ml) е пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 309 до 927 mg.

Други специални популации

Възраст, пол и раса

Популационните ФК анализи с използване на данни от изпитвания при възрастни, включително ограничен брой участници в старческа възраст ($n = 5$; ≥ 65 до 78 години), не идентифицират никакви клинично значими разлики в експозицията на ленакапавир, дължащи се на възраст, пол, раса/етнически произход или тегло.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално изпитване фаза 1 при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Средните експозиции на ленакапавир (общ и несвързан) бяха съответно от 1,47 до 2,84 пъти и от 2,61 до 5,03 пъти по-високи за AUC_{inf} и C_{max} , при участниците с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Това повишение обаче не се счита за клинично значимо въз основа на съотношението експозиция-отговор на ленакапавир. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално проучване при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/минута). Експозициите на ленакапавир бяха повишени (съответно 84% и 162% за AUC_{inf} и C_{max}) при участниците с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, но повишението не се счита за клинично значимо. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване, включително при пациентите на диализа (вж. точка 4.2). Тъй като ленакапавир е приблизително 99,8% свързан с протеини, не се очаква диализата да промени експозициите на ленакапавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Ленакапавир не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Ленакапавир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при *gasH2* трансгенни мишки при дози до 300 mg/kg/доза веднъж на всеки 13 седмици, което води до експозиции приблизително 60 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (*recommended human dose*, RHD).

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове са наблюдавани индуцирани от третирането с ленакапавир подкожно първични саркоми, свързани с фиброза и възпаление на мястото на инжектиране при животни, на които е приложена 927 mg/kg/доза веднъж на всеки 13 седмици. При 11/110 животни се проявяват саркоми при високата доза, като всяко животно има до 16 места на инжектиране – съответстващи на честота $< 1\%$ общо места на инжектиране при животните при високата доза. Концентрациите на лекарството на депо местата на инжектиране са трудни за установяване, но системно дозата 927 mg/kg съответства на 44 пъти експозицията при хора при RHD. При нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 309 mg/kg/доза съответства на 25 пъти експозицията при хора при RHD. Плъховете имат склонност за образуване на саркоми на мястото на подкожно инжектиране, но клиничната значимост не може да се изключи с оглед на голямата трайност на депото на лекарството при хора. Не са наблюдавани неоплазми, свързани със системната експозиция на ленакапавир при каквато и да е доза.

При потомството на женски плъхове и зайци, лекувани с ленакапавир по време на бременността, не се наблюдават токсикологично значими ефекти върху крайните точки за развитието.

При плъхове, мъжкият и женският фертилитет не се повлиява при експозиции на ленакапавир до 8 пъти експозицията при RHD. При плъхове и зайци, ембрио-феталното развитие не се повлиява при експозиции до съответно 21 и 172 пъти експозицията при хора при RHD. При плъхове, пре- и постнаталното развитие не се повлиява при експозиции до 7 пъти човешките експозиции при RHD.

Наблюдавано е преминаване на ленакапавир от майката към неонатални плъхове в проучване на пренаталното и постнаталното развитие, но не е известно дали транспортирането се извършва през плацентата или млякото; следователно потенциалът за преминаване на ленакапавир през плацентата или да се екскретира в кърмата при хора не е известен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макрогол (E1521)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната външна картонена опаковка, за да се предпази от светлина. От микробиологична гледна точка, инжекциите трябва да се използват незабавно след изтегляне на разтвора в спринцовките. Химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани за 4 часа при 25°C извън опаковката.

Ако не се използва незабавно, времената и условията на съхранение в периода на използване са задължение на потребителя.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Sunlenpa инжекция е опакован в комплект за приложение, съдържащ:

- 2 флакона от прозрачно стъкло, всеки съдържащ 1,5 ml инжекционен разтвор. Флаконите са запечатани с гумена запушалка от бутилов еластомер и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка;
- 2 устройства за достъп до флакона, 2 спринцовки за еднократна употреба и 2 обезопасени инжекционни игли за подкожна инжекция (размер 22G, 12,7 mm).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Използвайте асептична техника. Преди приложение проверете визуално разтвора във флакона за частици и промяна на цвета. Sunlensa инжекция е жълт до кафяв разтвор. Не използвайте Sunlensa инжекция, ако разтворът е с променен цвят или съдържа частици. След като разтворът бъде изтеглен от флаконите, подкожните инжекции трябва да се приложат възможно най-скоро. Компонентите на комплекта с инжекцията са само за еднократна употреба. Изисква се употреба на устройството за достъп до флакона. За пълната доза са необходими две инжекции по 1,5 ml.

Пълни указания за употребата и работата със Sunlensa инжекция са предоставени в опаковката (вж. „Указания за употреба“).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1671/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 Август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир (lenacapavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бежови, филмирани таблетки с форма на капсула с размери 10 mm x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна на таблетката и „62L“ от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sunlenca таблетка в комбинация с друго(и) антиретровирусно(и) средство(а) е показан за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1 с множествена лекарствена резистентност, за които не може да се състави по друг начин супресивна антивирусна схема за перорално натоварване преди приложение на дългодействаща инжекция на ленакапавир (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се предпише от лекар с опит в лечението на HIV инфекциите.

Преди започване на лечение с ленакапавир, медицинският специалист трябва внимателно да подбере пациенти, които са съгласни да спазват необходимата схема на инжектиране, както и да консултира пациентите относно значението на придържане към планираните визити за прилагане с цел поддържане на вирусната супресия и намаляване на риска от ребунд и потенциалното развитие на резистентност, свързана с пропуснати дози. Медицинските специалисти, също така, трябва да консултират пациентите относно значението на спазването на оптимизирана основна схема (ООС) за допълнително намаляване на риска от вирусен рибанунд и потенциално развитие на резистентност.

Дозировка

При започването на лечението с ленакапавир се изисква Sunlenca филмирани таблетки да бъдат приемани като перорално натоварване преди прилагане на Sunlenca инжекция.

Започване

На ден 1 и ден 2 на лечението препоръчителната доза Sunlenca е 600 mg на ден, приемана перорално. На ден 8 на лечението препоръчителната доза е 300 mg, приемана перорално. След това на ден 15 на лечението препоръчителната доза е 927 mg, прилагана чрез подкожна инжекция.

Таблица 1: Препоръчителна схема на лечение за Sunlenca: започване

Време на лечение	Доза Sunlenca: започване
Ден 1	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 2	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 8	300 mg перорално (1 x 300 mg таблетка)
Ден 15	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^a)

a Две инжекции, всяка на отделно място в областта на корема.

Пропусната доза

Ако пероралната доза (600 mg) на ден 2 бъде пропусната с:

- по-малко от 6 дни, пациентът трябва да приеме 600 mg доза възможно най-скоро и 300 mg на ден 8.
- 6 дни или повече, пациентът трябва да приеме 600 mg възможно най-скоро и 300 mg на ден 15.

Ако пероралната доза на ден 8 (300 mg) бъде пропусната с:

- по-малко от 6 дни, пациентът трябва да приеме 300 mg възможно най-скоро.
- 6 дни или повече, пациентът трябва да приеме 300 mg на ден 15.

Независимо кога се приема пероралната доза на ден 2 или ден 8, подкожната инжекция трябва да се приложи на ден 15, както е описано в таблица 1.

Ако пациентът повърне в рамките на 3 час след приема на пероралната доза Sunlenca, трябва да се приеме друга перорална доза. Ако пациентът повърне повече от 3 часа след приемане на пероралната доза Sunlenca, не е необходимо да се приема друга перорална доза Sunlenca и трябва да се продължи с планираната схема на приложение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Sunlenca не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване ($CrCl < 15$ ml/min или на диализа) (вж. точка 5.2), поради това Sunlenca трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Sunlenca при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A или B). Sunlenca не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 5.2), поради което Sunlenca трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sunlenca при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Sunlenca таблетки трябва да се приемат перорално със или без храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат, натрошават или разделят, тъй като ефектите на абсорбцията на ленакапавир не са проучени.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A, P-gr и UGT1A1, като:

- антимикобактериални средства: рифампицин
 - антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин
 - растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти с HIV с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят, и когато е необходимо, да се приложи лечение.

Получени са съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Sunlenca или която и да е друга антиретровирусна терапия не води до излекуване на инфекцията с HIV и те могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV. Поради това, пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са умерени индуктори едновременно на CYP3A и P-gr (напр. ефавиренц) (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP3A, P-gr и UGT1A1 заедно (т.е. всичките 3 пътя), като атазанавир/кобицистат (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ленакапавир

Ленакапавир е субстрат на CYP3A, P-gr и UGT1A1. Силните индуктори на CYP3A, P-gr и UGT1A1, като рифампицин, може да намалят значимо плазмените концентрации на ленакапавир, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност, поради което едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3). Умерените индуктори на CYP3A и P-gr, като ефавиренц, също може да намалят значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори на CYP3A, P-gr и UGT1A1 заедно (т.е. всичките 3 пътя), като атазанавир/кобицистат, може да повишат значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори само на CYP3A4 (напр. вориконазол) или силните инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gr (напр. кобицистат) не водят до клинично значимо повишение на експозицията на ленакапавир.

Ефект на ленакапавир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Ленакапавир е умерен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gr. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на Sunlenca с чувствителен субстрат на CYP3A и/или P-gr с тесен терапевтичен индекс. Ленакапавир не е клинично значим инхибитор на BCRP и не инхибира OATP.

Таблица 2: Взаимодействия между Sunlenca и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^{а,б,в} (600 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на рифабутин може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин с ленакапавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3). Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4). Трябва да се обмислят алтернативни антиконвулсанти.
Окскарбазепин Фенобарбитал		
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на жълт кантарион може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Атазанавир/кобицистат ^{б,г,д} (300 mg/150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Ефавиренц ^{б,г,е} (600 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Етравирин Невирапин Типранавир/ритонавир	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на етравирин, невирапин или типранавир/ритонавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	
Кобицистат ^{б,г,ж} (150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Дарунавир/кобицистат ^{б,г,з} (800 mg/150 mg веднъж дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ритонавир	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на ритонавир може да повиши плазмените концентрации на ленакапавир.	
Тенофовир алафенамид ^{г,и,й} (25 mg)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Тенофовир ^к : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Не се налага адаптиране на дозата на тенофовир алафенамид.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
ЕРГО-ПРОИЗВОДНИ		
Дихидроерготамин Ерготамин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на дихидроерготамин или ерготамин със Sunlenca.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА-5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на инхибиторите на PDE-5 може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Употреба на инхибитори на PDE-5 при белодробна артериална хипертония: не се препоръчва едновременно приложение с тадалафил. Употреба на инхибитори на PDE-5 при еректилна дисфункция: Силденафил: препоръчва се начална доза 25 mg. Варденафил: не повече от 5 mg за период от 24 часа. Тадалафил: - За употреба според необходимостта: но не повече от 10 mg на всеки 72 часа - За употреба веднъж дневно: дозата не трябва да превишава 2,5 mg
КОРТИКОСТЕРОИДИ (системни)		
Кортизон/хидрокортизон Дексаметазон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на кортикостероидите може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир. Едновременното приложение със системен дексаметазон може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение на Sunlenca с кортикостероиди, чиито експозиции значително се повишават от инхибитори на CYP3A, може да повиши риска от синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Започнете с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на системен дексаметазон със Sunlenca, особено при дългосрочна употреба. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди.
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Започнете ловастатин и симвастатин с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност (напр. миопатия).
Аторвастатин		Не се налага адаптиране на дозата на аторвастатин.
Питавастатин ^{Г,И,Л} (2 mg единична доза; едновременно или 3 дни след ленакапавир)	Питавастатин: AUC:↔ C _{max} :↔	Не се налага адаптиране на дозата на питавастатин и розувастатин.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
Розувастатин ^{Г,И,М} (5 mg единична доза)	Розувастатин: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на дигоксин може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Мидазолам ^{Г,И,Н} (2,5 mg единична доза; перорално; едновременно приложение)	Мидазолам: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-хидроксимидазолам: AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на мидазолам или триазолам със Sunlenca.
Мидазолам ^{Г,И,Н} (2,5 mg единична доза; перорално 1 ден след ленакапавир)	Мидазолам: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-хидроксимидазолам: AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Триазолам	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на триазолам може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Директни перорални антикоагуланти (DOAC) Ривароксабан Дабигатран Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на DOAC може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Може да е необходимо адаптиране на дозата DOAC поради потенциалния риск от кървене. Направете справка в кратката характеристика на продукта на DOAC за допълнителна информация относно употребата в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A и/или инхибитори на P-gp.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Вориконазол ^{а,б,п,р} (400 mg два пъти дневно/200 mg два пъти дневно)	Ленакапавир: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Итраконазол Кетоконазол	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на ленакапавир може да се повиши при едновременно приложение с итраконазол или кетоконазол.	
АНТАГОНИСТИ НА H2-РЕЦЕПТОР		
Фамотидин ^{а,б} (40 mg веднъж дневно, 2 часа преди ленакапавир)	Фамотидин: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на фамотидин.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение със Sunlenca
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол Прогестини	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на етинилестрадиол и прогестини може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Не се налага корекция на дозата на етинилестрадиол и прогестини.
ПОЛОВИ ХОРМОНИ		
17β-естрадиол Антиандрогени Прогестоген Тестостерон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Не се налага корекция на дозата на тези полови-утвърждаващи хормони.

- а На гладно.
- б Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 300 mg, приложена перорално.
- в Оценен като силен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gr и UGT.
- г След хранене.
- д Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на UGT1A1 и P-gr.
- е Оценен като умерен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gr.
- ж Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gr.
- з Оценен като силен инхибитор на CYP3A и инхибитор и индуктор на P-gr.
- и Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 600 mg след натоварваща схема с 600 mg два пъти дневно за 2 дни, единични дози 600 mg ленакапавир са приложени с всеки едновременно приложен лекарствен продукт.
- й Оценен като субстрат на P-gr.
- к Тенофовир алафенамид се преобразува до тенофовир *in vivo*.
- л Оценен като субстрат на OATP.
- м Оценен като субстрат на BCRP.
- н Оценен като субстрат на CYP3A.
- о Основен активен метаболит на мидазолам.
- п Оценен като силен инхибитор на CYP3A.
- р Това проучване е проведено с използване на натоварваща доза вориконазол 400 mg два пъти дневно за ден, последвана от 200 mg поддържаща доза два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ленакапавир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Sunlenca по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение със Sunlenca.

Кърмене

За да се избегне предаването на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си.

Не е известно дали ленакапавир се екскретира в кърмата. След приложение при плъхове по време на бременността и в периода на лактация, ленакапавир се открива в ниски нива в плазмата на бозаещите малки плъхчета, без ефекти при тях.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Sunlenca да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция при възрастни участници с HIV, на които са приложени множество лечения, е повръщане (6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Табличен списък на нежеланите реакции е представен в таблица 3. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Честота ^a	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
С неизвестна честота	Възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Гадене

a Честота, базирана на всички участници (кохорти 1 и 2) в CAPELLA (вж. точка 5.1).

Описание на избрани нежелани реакции

Възпалителен синдром на имунно възстановяване

При пациенти с HIV с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Получени са съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране пациентите трябва да се проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране със Sunlenca включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Тъй като ленакапавир се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно той да може значимо да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба; други антивирусни средства, АТС код: J05AX31

Механизъм на действие

Ленакапавир е многоетапен, селективен инхибитор на функцията на капсида на HIV-1, който пряко се свързва с интерфейса между субединиците на капсидния протеин (CA). Ленакапавир инхибира репликацията на HIV-1 чрез повлияване на множество, основни етапи в жизнения цикъл на вируса, включително медирания от капсида тъптейк на HIV-1 провирусна ДНК в ядрото (като блокира протеините за импортиране в ядрото, които се свързват с капсида), асемблирането и освобождаването на вируса (като повлиява Gag/Gag-Pol функцията, намалявайки производството на CA субединици) и образуването на ядрото на капсида (като намалява степента на асоцииране на субединиците на капсида, водещо до неправилно формирани капсиди).

Антивирусна активност и селективност *in vitro*

Антивирусната активност на ленакапавир при лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, PBMC, първични моноцити/макрофаги и CD4+ T-лимфоцити. Стойностите на EC₅₀ и селективността (CC₅₀/EC₅₀) варират съответно от 30 до 190 pM и 140 000 до > 1 670 000 за див тип (WT) на вируса HIV-1. Коригираната за протеини EC₉₅ на ленакапавир е 4 nM (3,87 ng на ml) в MT-4 T-клетъчната линия за WT HIV-1 вирус.

Наблюдават се синергични антивирусни ефекти при проучване на ленакапавир в комбинация с лекарства, представители на основните класове на антиретровирусните средства (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза [nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs], ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза [non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, INSTIs], инхибитори на трансфера на вериги от интегразата [integrase strand-transfer inhibitor, INSTI] и протеазни инхибитори [protease inhibitor, PI]). Не се наблюдава антагонизъм при тези комбинации.

Ленакапавир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу всички HIV-1 групи (M, N, O), включително подтипове A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Ленакапавир е от 15 до 25 пъти по-малко активен срещу HIV-2 изолати в сравнение с HIV-1.

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HIV-1 варианти с намалена чувствителност към ленакапавир. В *in vitro* селектираните варианти с резистентност към ленакапавир се идентифицират 7 мутации в CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S и T107N самостоятелно или в двойна комбинация. Фенотипната чувствителност към ленакапавир е намалена от

4 до > 3 226 пъти в сравнение с вируса WT. HIV-1 варианти с > 10-кратно намаление на чувствителността към ленакапавир в сравнение с вируса WT показват намалена способност за репликация в първични човешки CD4+ Т-лимфоцити и макрофаги (съответно 0,03 – 28% и 1,9 – 72% от вируса WT).

В GS-US-200-4625 („CAPELLA“), 39% (28/72) от участниците, които са получавали множество лечения отговарят на критериите за анализи на резистентността до седмица 156 (HIV-1 РНК $\geq$ 50 копия/ml при потвърден вирусологичен неуспех [недостатъчен вирусологичен отговор на седмица 4, вирусологичен рибавунд или вiremия при последната визита]) и бяха анализирани за свързана с ленакапавир поява на мутация. Установени са свързани с ленакапавир капсидни мутации при 19,0% (n = 14) от участниците. M66I SA мутацията се наблюдава при 8,3% (n = 6) от участниците самостоятелно или в комбинация с други свързани със Sunlenca капсидни мутации, включително Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T и T107T/A/C. Четирима участници имат поява на Q67H + K70R в СА, със или без A105T и/или T107N. При един участник има поява на K70N + N74K + T107T/N, при един участник има поява на N74D самостоятелно, при един участник има поява на Q67Q/H самостоятелно и при един участник има поява на Q67K + K70H. Осем участници с вирусологичен неуспех имат появяващи се резистентни субституции към компоненти на ООС.

Фенотипните анализи показват, че моделите M66I и Q67K + K70H мутациите са свързани с намаление на чувствителността към ленакапавир от съответно 234 пъти (медиана) и 167 пъти в сравнение с WT. Q67H + K70R + A105T или T107N моделът на резистентност се свързва със средно 195-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT, а Q67H + K70R самостоятелно се свързва с 15-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT. Наличието на мутации K70N + N74K се свързва с 289-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT, а мутацията Q67Q/H се свързва с 5,9-кратно намаление на чувствителността на ленакапавир в сравнение с WT.

Кръстосана резистентност

Антивирусната активност на ленакапавир *in vitro* е установена срещу широк спектър от мутанти, насочени към HIV-1 сайта и получени от пациенти HIV-1 изолати с резистентност към 4-те основни класа антиретровирусни средства (NRTI, NNRTI, INSTI и PI; n = 58), както и към вируси, резистентни към инхибитори на съзряването (n = 24) и към вируси, резистентни към класа инхибитори на навлизането (entry inhibitor, EI) (фостемсавир, ибализумаб, маравирок и енфувиртид; n = 42). Тези данни показват, че ленакапавир запазва пълна активност срещу всички тествани варианти, демонстрирайки неприпокриващ се профил на резистентност. Освен това, антивирусната активност на ленакапавир в изолати на пациенти не се повлиява от наличието на естествено налични Gag полиморфизми.

Ефекти върху електрокардиограмата

В задълбочено проучване с паралелен дизайн на QT/QTc, ленакапавир не оказва клинично значим ефект върху QTcF интервала. При супратерапевтични експозиции на ленакапавир (9 пъти по-високи от терапевтичните експозиции на Sunlenca) предвижданото средно (горен 90% доверителен интервал) удължаване на QTcF интервала беше 2,6 (4,8) msec и нямаше връзка (p = 0,36) между наблюдаваните плазмени концентрации на ленакапавир и промените в QTcF.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на Sunlenca при участници, които са получавали множество лечения с HIV-1 с мултилекарствена резистентност, са базирани на 156-седмични данни от частично-рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо, многоцентрово проучване, GS-US-200-4625 („CAPELLA“).

CAPELLA е проведено при получавали множество лечения 72 участници с HIV-1, резистентен към множество класове средства. Изискваше се участниците да имат вирусен

товар ≥ 400 копия/ml, документирана резистентност към най-малко два антиретровирусни лекарствени продукта от всеки от най-малко 3 от 4 класа антиретровирусни лекарствени продукти (NRTI, NNRTI, PI и INSTI), и не повече от 2 напълно активни антиретровирусни лекарствени продукта от 4 класа антиретровирусни лекарствени продукта, оставащи на изходното ниво поради резистентност, непоносимост, достъп до лекарствени продукти, противопоказания или други съображения, свързани с безопасността.

Изпитването се състоеше от две кохорти. Участниците се включваха в рандомизираната кохорта (кохорта 1, $n = 36$), ако имаха намаление от $< 0,5 \log_{10}$ на HIV-1 РНК в сравнение със скрининговата визита. Участниците се включваха в нерандомизираната кохорта (кохорта 2, $n = 36$), ако имаха намаление от $\geq 0,5 \log_{10}$ на HIV-1 РНК в сравнение със скрининговата визита или след като кохорта 1 достигна планирания размер на извадката. На участниците се прилагаха 600 mg, 600 mg и 300 mg ленакапавир перорално съответно на дни 1, 2 и 8, последвани от 927 mg подкожно на ден 15 и 927 mg подкожно на всеки 6 месеца след това (вж. точка 5.2).

През 14-дневния период на функционална монотерапия участниците в кохорта 1 бяха рандомизирани в съотношение 2:1 по заслепен начин да получават ленакапавир или плацебо, докато продължават тяхната неуспешна схема. След периода на функционална монотерапия участниците, които са получавали Sunlenca, продължаваха да приемат Sunlenca заедно с ООС; а участниците, които получаваха плацебо през този период, започваха да приемат Sunlenca заедно с ООС.

По-голямата част от участниците в кохорта 1 бяха мъже (72%), от бялата раса (46%) или чернокожи (46%), и на възраст между 24 и 71 години (средно [SD]: 52 [11,2] години). Медианата на вирусния товар и броят на CD4+ клетките на изходно ниво бяха съответно $4,5 \log_{10}$ копия/ml (диапазон от 2,33 до 5,40) и 127 клетки/mm³ (диапазон от 6 до 827). При по-голямата част (53%) от участниците нямаше напълно активни средства в рамките на тяхната първоначална неуспешна схема.

Участниците в кохорта 2 започваха Sunlenca и ООС на ден 1.

По-голямата част от участниците в кохорта 2 бяха мъже (78%), от бялата раса (36%), чернокожи (31%) или азиатци (33%), и на възраст между 23 и 78 години (средно [SD]: 48 [13,7] години). Медианата на вирусния товар и броят на CD4+ клетките на изходно ниво бяха съответно $4,5 \log_{10}$ копия/ml (диапазон от 1,28 до 5,70) и 195 клетки/mm³ (диапазон от 3 до 1 296). В кохорта 2, 31% от участниците не са имали напълно активни средства, 42% са имали 1 напълно активно средство, а 28% са имали 2 или повече напълно активни средства в тяхната първоначална неуспешна схема.

Първичната крайна точка за ефикасност беше делът на участниците в кохорта 1, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ копия/ml намаление от изходното ниво на HIV-1 РНК в края на периода на функционална монотерапия. Резултатите от анализа на първичната крайна точка показаха превъзходство на Sunlenca в сравнение с плацебо, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Дял на пациентите, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ намаление на вирусния товар (кохорта 1)

	Sunlenca (n = 24)	Плацебо (n = 12)
Дял на участниците, които постигат $\geq 0,5 \log_{10}$ намаление на вирусния товар	87,5%	16,7%
Разлика в лечението (95% CI); p-стойност	70,8% (34,9% до 90,0%); $p < 0,0001$	

Резултатите на седмица 26, 52 и 156 са представени в таблица 5 и таблица 6.

Таблица 5: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК < 50 копия/ml и < 200 копия/ml) на седмици 26^а, 52^б и 156 със Sunlenca и ООС в изпитването CAPELLA (коHORTа 1)

	Sunlenca плюс ООС		
	Седмица 26 n = 36	Седмица 52 n = 36	Седмица 156 n = 34 ^г
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	81%	83%	65% ^д
HIV-1 РНК < 200 копия/ml	89%	86%	68% ^е
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^ж	19%	14%	18%
HIV-1 РНК ≥ 200 копия/ml^ж	11%	11%	15%
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 26, 52 или 156	0	3%	18%
Прекратен прием на лекарството по проучването поради НС или смърт ^з	0	0	3%
Прекратен прием на лекарството по проучването по други причини ^и последно наличните HIV-1 РНК < 50 копия/ml или < 200 копия/ml	0	3%	9%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	0	0	6%

а Времеви период през седмица 26 е между ден 184 и 232 (включително).

б Времеви период през седмица 52 е между ден 324 и 414 (включително).

в Времеви период през седмица 156 е между ден 1 052 и 1 142 (включително).

г Двама участници, които завършват изпитването CAPELLA преди седмица 156, са изключени от анализа.

д На базата на липсващи = изключен анализ за приписване на липсващи стойности, 82% (23/28) от участниците имаха HIV-1 РНК < 50 копия/ml през седмица 156.

е На базата на липсващи = изключен анализ за приписване на липсващи стойности, 86% (24/28) от участниците имаха HIV-1 РНК < 200 копия/ml през седмица 156.

в Включва участници, които са имали съответно ≥ 50 копия/ml или ≥ 200 копия/ml във времеви период през седмица 26, или 52; участници, които са прекратили рано участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или загуба на ефикасност, и са имали времеви ≥ 50 копия/ml или ≥ 200 копия/ml при прекратяване на участието.

г Включва участници, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

д Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттегляне съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Таблица 6: Вирусологични резултати (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на изходни коварианти на седмици 26^а, 52^б и 156^в със Sunlenca плюс ООС в изпитването CAPELLA (коHORTа 1)

	Sunlenca плюс ООС		
	Седмица 26 n = 36	Седмица 52 n = 36	Седмица 156 n = 34
Изходен плазмен вирусологичен товар (копия/ml)			
≤ 100 000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100 000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Изходни CD4+ (клетки/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Изходен профил на резистентност към INSTI			
С резистентност към INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Без резистентност към INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Брой на напълно активни ARV средства в ООС			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Употреба на DTG и/или DRV в ООС			
С DTG и DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
С DTG, без DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Без DTG, с DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Без DTG или DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = антиретровирусно; DRV = дарунавир; DTG = долутегравир; INSTI = инхибитор на трансфера на вериги от интегразата; OBR = оптимизирана основна схема

- а Времевият период през седмица 26 е между ден 184 и 232 (включително).
- б Времевият период през седмица 52 е между ден 324 и 414 (включително).
- в Времевият период през седмица 156 е между ден 1 052 и 1 142 (включително).

В кохорта 1 на седмица 26, 52 и 156 средната промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките беше съответно 81 клетки/mm³ (диапазон: -101 до 522), 82 клетки/mm³ (диапазон: -194 до 467) и 157 клетки/mm³ (диапазон: - 93 до 659).

В кохорта 2 на седмица 26, 52 и 156 81% (29/36), 72% (26/36) и 58% (21/36) от участниците постигнаха съответно HIV-1 РНК < 50 копия/ml и средна промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките от 98 клетки/mm³ (диапазон: -103 до 459), 113 клетки/mm³ (диапазон: - 124 до 405) и 173 клетки/mm³ (диапазон: -168 до 455).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sunlenca в една или повече подгрупи на педиатричната популация при HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозициите на ленакапавир (AUC_{tau}, C_{max} и C_{trough}) са от 29% до 84% по-високи при участниците с HIV-1 инфекция, получавали множество лечения, в сравнение с участниците без HIV-1 инфекция въз основа на популационния фармакокинетичен анализ.

Абсорбция

Перорално приложение

След перорално приложение ленакапавир се абсорбира с пикови плазмени концентрации приблизително 4 часа след прилагането на Sunlenca. Абсолютната бионаличност след перорално приложение на ленакапавир е ниска (приблизително от 6 до 10%). Ленакапавир е субстрат на P-gr.

AUC, C_{max} и T_{max} на ленакапавир са сравними след прием на храна с ниско съдържание на мазнини (~400 kcal, 25% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~1 000 kcal, 50% мазнини) в сравнение с прием на гладно. Перорално ленакапавир може да се прилага независимо от приема на храна.

Подкожно приложение

Ленакапавир се абсорбира напълно след подкожно приложение. Поради бавното освобождаване от мястото на подкожно приложение профилът на абсорбция на подкожно приложен ленакапавир е комплексен с пикови плазмени концентрации, постигнати 84 дни след приема.

Фармакокинетични параметри

Симулираните експозиции в стационарно състояние на ленакапавир след препоръчителната схема на прилагане при участници с HIV, които са получавали множество лечения, са предоставени в таблица 7.

Таблица 7: Фармакокинетични параметри на ленакапавир след перорално и подкожно приложение

Параметър Средно (%CV) ^a	Ден 1 и 2: 600 mg (перорално), ден 8: 300 mg (перорално), ден 15: 927 mg (s.c.)		
	Ден 1 до ден 15	Ден 15 до края на месец 6	Стационарно състояние
C _{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)

Параметър Средно (%CV) ^a	Ден 1 и 2: 600 mg (перорално), ден 8: 300 mg (перорално), ден 15: 927 mg (s.c.)		
	Ден 1 до ден 15	Ден 15 до края на месец 6	Стационарно състояние
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300,000 (68,5)
C _{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = коефициент на вариация; s.c. = подкожно

a Симулирани експозиции с използване на популационен ФК анализ.

Разпределение

Обемът на разпределение на ленакапавир в стационарно състояние е 976 литра при участниците с HIV-1 инфекция, които са получавали множество лечения, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Ленакапавир се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,8%, въз основа на *in vivo* данни).

Биотрансформация

След еднократна интравенозна доза радиомаркиран ленакапавир при здрави участници 76% от общата радиоактивността се възстановява във фекалиите и < 1% от урината. Непромененият ленакапавир е преобладаващата молекула в плазмата (69%) и фекалиите (33%). Метаболизмът играе по-малка роля при елиминирането на ленакапавир. Ленакапавир се метаболизира чрез оксидиране, N-деалкилиране, хидрогениране, амидна хидролиза, глюкурониране, конюгация с хексоза, конюгация с пентоза и конюгация с глутатион; предимно чрез CYP3A и UGT1A1. Никой отделен циркулиращ метаболит не представлява > 10% от свързаната с лекарството плазмена експозиция.

Елиминиране

Медианата на полуживота след перорално и подкожно приложение варира съответно от 10 до 12 дни и от 8 до 12 седмици. Клирънсът на ленакапавир е 3,62 l/h при участници с HIV-1 инфекция, които са получавали множество лечения, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след перорално приложение е нелинейна и по-малко от пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 50 до 1 800 mg.

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след подкожна инжекция (309 mg/ml) е пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 309 до 927 mg.

Други специални популации

Възраст, пол и раса

Популационните ФК анализи с използване на данни от изпитвания при възрастни, включително ограничен брой участници в старческа възраст (n = 5; ≥ 65 до 78 години), не идентифицират никакви клинично значими разлики в експозицията на ленакапавир, дължащи се на възраст, пол, раса/етнически произход или тегло.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално изпитване фаза 1 при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Средните експозиции на ленакапавир (общ и несвързан) бяха съответно от 1,47 до 2,84 пъти и от 2,61 до 5,03 пъти по-високи за AUC_{inf} и C_{max}, при участниците с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) в сравнение с участници с нормална чернодробна

функция. Това повишение обаче не се счита за клинично значимо въз основа на съотношението експозиция-отговор на ленакапавир. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално проучване при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/минута). Експозициите на ленакапавир бяха повишени (съответно 84% и 162% за AUC_{inf} и C_{max}) при участниците с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, но повишението не се счита за клинично значимо. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване, включително при пациентите на диализа (вж. точка 4.2). Тъй като ленакапавир е приблизително 99,8% свързан с протеини, не се очаква диализата да промени експозициите на ленакапавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Ленакапавир не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Ленакапавир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при gasH2 трансгенни мишки при дози до 300 mg/kg/доза веднъж на всеки 13 седмици, което води до експозиции приблизително 60 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (*recommended human dose*, RHD).

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове са наблюдавани индуцирани от третирането с ленакапавир подкожно първични саркоми, свързани с фиброза и възпаление на мястото на инжектиране при животни, на които е приложена 927 mg/kg/доза веднъж на всеки 13 седмици. При 11/110 животни се проявяват саркоми при високата доза, като всяко животно има до 16 места на инжектиране – съответстващи на честота $< 1\%$ общо места на инжектиране при животните при високата доза. Концентрациите на лекарството на депо местата на инжектиране са трудни за установяване, но системно дозата 927 mg/kg съответства на 44 пъти експозицията при хора при RHD. При нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 309 mg/kg/доза съответства на 25 пъти експозицията при хора при RHD. Плъховете имат склонност за образуване на саркоми на мястото на подкожно инжектиране, но клиничната значимост не може да се изключи с оглед на голямата трайност на депото на лекарството при хора. Не са наблюдавани неоплазми, свързани със системната експозиция на ленакапавир при каквато и да е доза.

При потомството на женски плъхове и зайци, лекувани с ленакапавир по време на бременността, не се наблюдават токсикологично значими ефекти върху крайните точки за развитието.

При плъхове, мъжкият и женският фертилитет не се повлиява при експозиции на ленакапавир до 8 пъти експозицията при хора при RHD. При плъхове и зайци, ембрио-феталното развитие не се повлиява при експозиции до съответно 21 и 172 пъти експозицията при хора при RHD. При плъхове, пре- и постнаталното развитие не се повлиява при експозиции до 7 пъти човешките експозиции при RHD.

Наблюдавано е преминаване на ленакапавир от майката към неонатални плъхове в пренаталното и постнатално проучване, но не е известно дали транспортирането се извършва през плацентата или млякото; следователно потенциалът за преминаване на ленакапавир през плацентата или да се екскретира в кърмата при хора не е известен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Коповидон
Магнезиев стеарат (E572)
Полоксамер

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Sunlenca таблетки са опаковани в защитен от деца прозрачен блистер от PVC/алуминий/картон. Блистерът е опакован със сушител силикагел в гъвкава ламинирана торбичка. Опаковка по 5 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1671/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 Август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 464 mg инжекционен разтвор
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки еднодозов флакон съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 463,5 mg ленакапавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също макрогол (E1521) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 еднодозови флакона
2 устройства за достъп до флакона
2 спринцовки
2 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1671/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Sunlenca 464 mg **инжекционен разтвор** инжекция
ленакапавир
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml

6. ДРУГО

ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТА НА ГЪРБА – само за медицински специалисти
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА (ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 464 mg инжекционен разтвор
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

463,5 mg/1,5 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

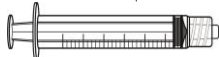
ФЛАКОН x 2



УСТРОЙСТВО ЗА ДОСТЪП ДО ФЛАКОНА x 2



СПРИНЦОВКА x 2



22G, 13 mm ИНЖЕКЦИОННА ИГЛА x 2



ЗАБЕЛЕЖКА: всички компоненти са за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за медицински специалисти
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ВНИМАНИЕ!

- **ДВЕ 1,5 ml инжекции** са необходими за пълната доза
- Изисква се употреба на **УСТРОЙСТВОТО ЗА ДОСТЪП ДО ФЛАКОНА**

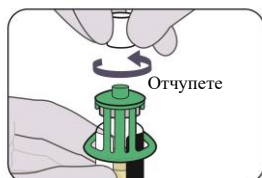
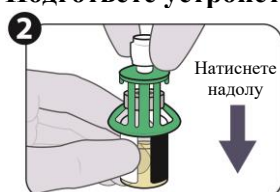
Уверете се, че:

- флаконът и приготвената спринцовка съдържат **жълт до кафяв разтвор без частици**
- видът на съдържанието **не е променен**
- продуктът **не е с изтекъл срок на годност**

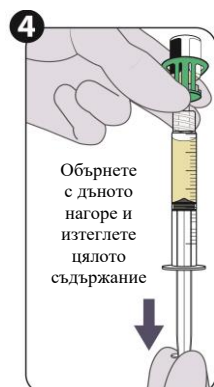
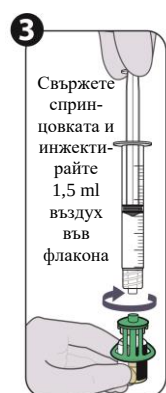
Пригответе флакона



Подгответе устройството за достъп до флакона



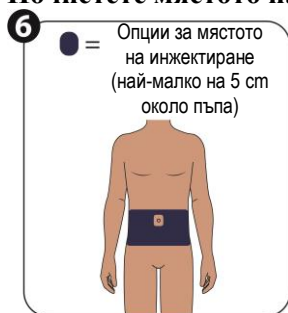
Свържете и напълнете спринцовката



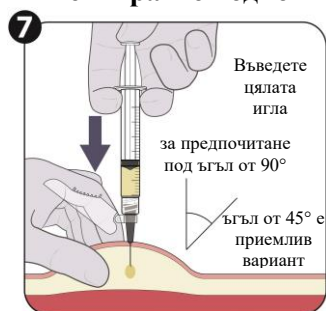
Поставете инжекционната игла 22G на спринцовката, отстранете въздушните мехурчета и напълнете до 1,5 ml



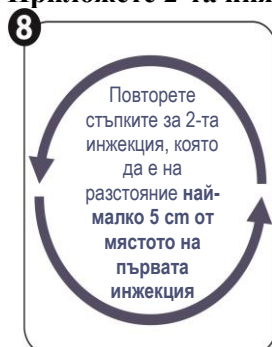
Почистете мястото на инжектиране в областта на корема на пациента



Инжектирайте подкожно 1,5 ml Sunlenca



Приложете 2-та инжекция



**ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ И ТОРБИЧКА (ФИЛМИРАНА ТАБЛЕТКА)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 300 mg филмирани таблетки
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

5 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Откъснете или срежете с ножици по пунктираната линия. [Само за торбичката]

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1671/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sunlenca [само за картонената кутия]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [само за картонената кутия]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

[Само за картонената кутия]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (блистерна опаковка с 5 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunlenca 300 mg филмирани таблетки
ленакапавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Ден 1 Приемете две таблетки
Дата: __/__/__
Ден 2 Приемете две таблетки
Дата: __/__/__
Ден 8 Приемете една таблетка
Дата: __/__/__

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Sunlenca 464 mg инжекционен разтвор ленакапавир (lenacapavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sunlenca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Sunlenca
3. Как се прилага Sunlenca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sunlenca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sunlenca и за какво се използва

Sunlenca съдържа активното вещество ленакапавир. Това е антиретровирусно лекарство, известно като инхибитор на капсид.

Sunlenca е дългодействащо лекарство и **се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства** за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ), вирусът, който предизвиква придобит имунодефицитен синдром (СПИН).

То се използва за лечение на инфекция с ХИВ при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение (например, когато други антиретровирусни лекарства не са достатъчно ефективни или не са подходящи).

Лечението с Sunlenca в комбинация с други антиретровирусни средства намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри функционирането на Вашата имунна система (естествената защита на организма) и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Sunlenca

Не трябва да Ви се прилага Sunlenca

- Ако сте алергични към ленакапавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

- Ако приемате някое от следните лекарства:
 - **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Не трябва да Ви се прилага Sunlenca и незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Sunlenca

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако някога сте имали тежко чернодробно заболяване, или ако изследвания са показали, че имате проблеми с черния дроб. Вашият лекар ще обмисли внимателно дали да Ви лекува със Sunlenca.

Докато използвате Sunlenca

След като започнете да използвате Sunlenca, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция.**
- Ако забележите някой от следните симптоми, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- **Реакции на мястото на инжектиране на Sunlenca**
- На мястото на инжектиране може да се появи втвърдена маса или бучка. В някои случаи такива бучки остават за повече от година, а в някои случаи може да не изчезнат. Ако не е изчезнала към момента на следващата инжекция, уведомете Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“.

Редовните планирани посещения са важни

Важно е да **извършвате Вашите планирани посещения** за получаване на Вашите инжекции Sunlenca с цел контролиране на инфекция с ХИВ при Вас и спиране на влошаването на Вашето заболяване. Консултирайте се с Вашия лекар, ако обмисляте спиране на лечението. Ако получите по-късно Вашата Sunlenca инжекция или спрете да получавате Sunlenca, ще трябва да приемате други лекарства за лечение на Вашата инфекция с ХИВ и за намаляване на риска от развитие на вирусна резистентност.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата на Sunlenca при пациенти на възраст под 18 години не е проучвана и не е известно колко безопасно и ефективно е лекарството в тази възрастова група.

Други лекарства и Sunlenca

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Sunlenca може да взаимодейства с други лекарства. Това може да спре нормалното действие на Sunlenca или други лекарства или може да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери кръвните нива.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат със Sunlenca:

- **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не трябва да Ви се прилага Sunlenca инжекция и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Говорете с Вашия лекар, особено ако приемате:

- антибиотици, съдържащи:
 - рифабутин
- противогърчови средства, използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове, съдържащи:
 - окскарбазепин или фенобарбитал
- лекарства, използвани за лечение на ХИВ, съдържащи:
 - атазанавир/кобицистат, ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир или етравирин
- лекарства, използвани за лечение на мигренозно главоболие, съдържащи:
 - дихидроерготамин или ерготамин
- лекарства, използвани за лечение на импотентност и белодробна хипертония, съдържащи:
 - силденафил или тадалафил
- лекарства, използвани за лечение на импотентност, съдържащи:
 - варденафил
- кортикостероиди (известни също като „стероиди“), приемани през устата или прилагани чрез инжекция, използвани за лечение на алергии, възпалителни заболявания на червата и други различни заболявания, включващи възпаления в организма, съдържащи:
 - дексаметазон или хидрокортизон/кортизон
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, съдържащи:
 - ловастатин или симвастатин
- антиаритмични средства, използвани за лечение на сърдечни проблеми, съдържащи:
 - дигоксин
- лекарства, използвани за подпомагане на съня, съдържащи:
 - мидазолам или триазолам
- противосъсирващи средства, използвани за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци, съдържащи:
 - ривароксабан, дабигатран или едоксабан

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от тези лекарства** или започнете да приемате някое от тези лекарства по време на лечението със Sunlenca. Не спирайте лечението, без да разговаряте с Вашия лекар.

Sunlenca е дългодействащо лекарство. Ако след като разговаряте с Вашия лекар решите да спрете лечението или да преминете към друго, трябва да знаете, че ниски нива на ленакапавир (активното вещество в Sunlenca) могат да останат в организма Ви много месеци след последната инжекция. Тези ниски остатъчни нива не трябва да оказват влияние върху другите антиретровирусни лекарства, които приемате за лечение на Вашата инфекция с ХИВ. Някои други лекарства обаче може да бъдат повлияни от ниските нива на ленакапавир в организма Ви, ако ги приемате в рамките на 9 месеца след последната инжекция Sunlenca. Трябва да се консултирате с Вашия лекар дали такива лекарства можете да приемате безопасно, след като спрете лечението със Sunlenca.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Като предпазна мярка трябва да избягвате употребата на Sunlenca по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Sunlenca да има някакъв ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Sunlenca съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Sunlenca

Sunlenca се **използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства** за лечение на инфекция с ХИВ. Вашият лекар ще Ви даде съвет кои други лекарства трябва да приемате за лечение на Вашата инфекция с ХИВ, както и кога трябва да ги приемате.

Вашето лечение със Sunlenca започва с таблетки, които да приемате през устата, последвани от инжекции, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра, както е описано по-долу.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете таблетките. Ще бъдете посъветвани кога да започнете Вашите таблетки и кога ще бъде планирано Вашето посещение за първите инжекции.

Ден 1 на лечението:

- Две таблетки, приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.

Ден 2 на лечението:

- Две таблетки, приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.

Ден 8 на лечението:

- Една таблетка, приемана през устата. Тя може да се приема със или без храна.

Ден 15 на лечението:

- Две инжекции в областта на корема, приложени по едно и също време от Вашия лекар или медицинска сестра.

На всеки 6 месеца:

- Две инжекции в областта на корема, приложени по едно и също време от Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако Ви бъде приложена повече Sunlenca инжекция от необходимото

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат това лекарство, затова няма вероятност да Ви бъде приложено повече от необходимото. Ако сте притеснени, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако пропуснете инжекция на Sunlenca

- Важно е да **се явите на Вашите планирани посещения на всеки 6 месеца** за поставяне на инжекциите Sunlenca. Това ще помогне за контролиране на Вашата инфекция с ХИВ и ще спре влошаването на заболяването.
- Ако мислите, че няма да можете да се явите за планираното посещение за Вашите инжекции, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да обсъдите Вашите опции за лечение.

Ако пропуснете или повърнете таблетки, вижте листовката за Sunlenca таблетки.

Ако спере прилагането на Sunlenca

Не спирайте прилагането на Sunlenca, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Продължете да използвате Sunlenca инжекции толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар. Спирането на прилагането на Sunlenca може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещи лечения за ХИВ.

→ **Говорете с Вашия лекар, ако искате да спрете прилагането на Sunlenca инжекции.**

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на лекаря за

- **Каквито и да е признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и с предишни опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора с отслабена имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без изявени симптоми.
- **Автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото, могат също да настъпят след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или хиперактивност

→ **Ако забележите тези или някакви признаци на възпаление или инфекция, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.**

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- **Реакции на мястото на инжектиране на Sunlenca.**
Симптомите може да включват:
 - болка и дискомфорт
 - втвърдена маса или бучка, за която може да е необходимо по-дълго време да отзвучи, отколкото при други реакции на мястото на инжектиране, или може да не изчезне
 - възпалителна реакция, проявяваща се като зачервяване, сърбеж и подуване

- отворена рана върху кожата

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- **Повдигане** (гадене)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sunlenca

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sunlenca

Активно вещество: ленакапавир. Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 463,5 mg ленакапавир.

Други съставки: макрогол (E1521), вода за инжекции.

Как изглежда Sunlenca и какво съдържа опаковката

Sunlenca инжекционен разтвор (инжекция) е бистър, жълт до кафяв разтвор без видими частици. Sunlenca се доставя в два стъклени флакона, всеки съдържащ 1,5 ml инжекционен разтвор. Тези флакони се доставят в комплект за приложение, който съдържа и 2 устройства за достъп до флакона (устройство, което ще позволи на Вашия лекар или медицинска сестра да изтегли Sunlenca от флакона), 2 спринцовки за еднократна употреба и 2 инжекционни игли.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

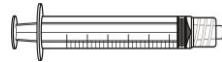
Дата на последно преразглеждане на листовката .

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба-Sunlenca 464 mg инжекционен разтвор

Една опаковка съдържа

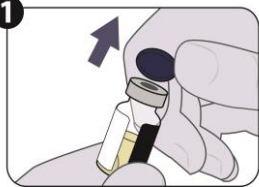
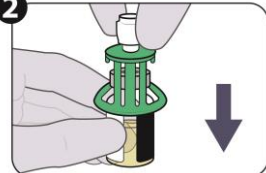
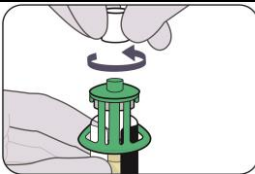
2 x флакона	
2 x устройства за достъп до флакона	
2 x спринцовки	
2 x 22G, 13 mm инжекционни игли	

Всички компонентите са за еднократна употреба.

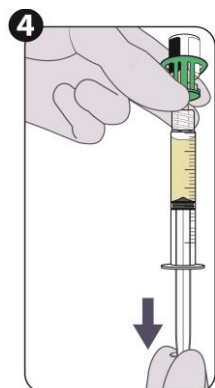
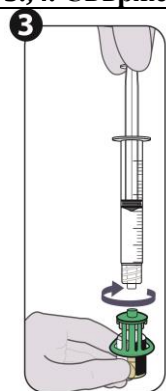
За пълната доза са необходими две **1,5 ml инжекции**. Изисква се употреба на **устройството за достъп до флакона**.

Уверете се, че:

- флаконът и приготвената спринцовка съдържат **жълт до кафяв разтвор без частици**
- видът на съдържанието **не е променен**
- продуктът **не е с изтекъл срок на годност**

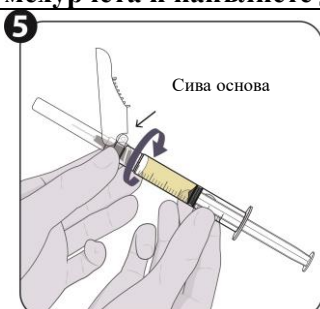
1. Пригответе флакона	
	Отстранете капачката.
	Почистете запушалката с кърпичка, напоена със спирт.
2. Подгответе устройството за достъп до флакона	
	Натиснете надолу.
	Отчупете.

3.,4. Свържете и напълнете спринцовката



- Свържете спринцовката и инжектирайте 1,5 ml въздух във флакона.
- Обърнете с дъното нагоре и изтеглете цялото съдържание.

5. Поставете инжекционната игла 22G на спринцовката, отстранете въздушните мехурчета и напълнете до 1,5 ml

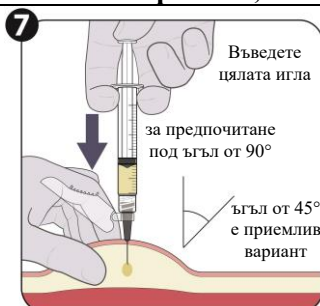


6. Почистете мястото на инжектиране на корема на пациента



Опции за място на инжектиране (най-малко 5 cm около пъпа)

7. Инжектирайте 1,5 ml of Sunlenca подкожно



8. Приложете 2-та инжекция

8



Листовка: информация за пациента

Sunlenca 300 mg филмирани таблетки ленакапавир (lenacapavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sunlenca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sunlenca
3. Как да приемате Sunlenca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sunlenca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sunlenca и за какво се използва

Sunlenca съдържа активното вещество ленакапавир. Това е антиретровирусно лекарство, известно като инхибитор на капсид.

Sunlenca се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ), вирусът, който предизвиква придобит имунодефицитен синдром (СПИН).

То се използва за лечение на инфекция с ХИВ при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение (например, когато други антиретровирусни лекарства не са достатъчно ефективни или не са подходящи).

Лечението със Sunlenca в комбинация с други антиретровирусни средства намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри функционирането на Вашата имунна система (естествената защита на организма) и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Вашият лекар ще ви посъветва да приемете таблетки Sunlenca, преди да Ви бъдат приложени за първи път инжекциите Sunlenca.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sunlenca

Не приемайте Sunlenca

- Ако сте алергични към ленакапавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- Ако приемате някое от следните лекарства:
 - **Рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Не трябва да Ви се прилага Sunlenca и незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Sunlenca

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако някога сте имали тежко чернодробно заболяване, или ако изследвания са показали, че имате проблеми с черния дроб. Вашият лекар ще обмисли внимателно дали да Ви лекува със Sunlenca.

Докато приемате Sunlenca

След като започнете да приемате Sunlenca, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция.**

→ Ако забележите някой от следните симптоми, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата на Sunlenca при пациенти на възраст под 18 години не е проучвана и не е известно колко безопасно и ефективно е лекарството в тази възрастова група.

Други лекарства и Sunlenca

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Sunlenca може да взаимодейства с други лекарства. Това може да спре нормалното действие на Sunlenca или други лекарства или може да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери кръвните нива.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат със Sunlenca:

- **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Ако приемате някое от тези лекарства, не приемайте Sunlenca и незабавно уведомете Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар, особено ако приемате:

- антибиотици, съдържащи:
 - рифабутин
- противогърчови средства, използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове, съдържащи:
 - окскарбазепин или фенобарбитал
- лекарства, използвани за лечение на ХИВ, съдържащи:
 - атазанавир/кобицистат, ефавиренц, невирапин, типранавир/ритонавир или етравирин
- лекарства, използвани за лечение на мигренозно главоболие, съдържащи:
 - дихидроерготамин или ерготамин
- лекарства, използвани за лечение на импотентност и белодробна хипертония, съдържащи:
 - силденафил или тадалафил
- лекарства, използвани за лечение на импотентност, съдържащи:
 - варденафил
- кортикостероиди (известни също като „стероиди“), приемани през устата или прилагани чрез инжекция, използвани за лечение на алергии, възпалителни заболявания на червата и други различни заболявания, включващи възпаления в организма, съдържащи:
 - дексаметазон или хидрокортизон/кортизон
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, съдържащи:
 - ловастатин или симвастатин
- антиаритмични средства, използвани за лечение на сърдечни проблеми, съдържащи:
 - дигоксин
- лекарства, използвани за подпомагане на съня, съдържащи:
 - мидазолам или триазолам
- противосъсирващи средства, използвани за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци, съдържащи:
 - ривароксабан, дабигатран или едоксабан

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от тези лекарства** или ако започнете да приемате някое от тези лекарства по време на лечението с Sunlenca. Не спирайте лечението, без да разговаряте с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Като предпазна мярка трябва да избягвате употребата на Sunlenca по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Sunlenca да има някакъв ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Sunlenca съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Sunlenca

Sunlenca се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарства за лечение на инфекция с ХИВ. Вашият лекар ще Ви даде съвет кои други лекарства трябва да приемате за лечение на Вашата инфекция с ХИВ както и кога трябва да ги приемате.

Вашето лечение със Sunlenca започва с таблетки, които да приемате през устата, последвани от инжекции, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра, както е описано по-долу.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете таблетките. Ще бъдете посъветвани кога да започнете Вашите таблетки и кога ще бъде планирано Вашето посещение за първите инжекции.

Ден 1 на лечението:

- Две таблетки, приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.

Ден 2 на лечението:

- Две таблетки, приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.

Ден 8 на лечението:

- Една таблетка, приемана през устата. Тя може да се приема със или без храна.

Ден 15 на лечението:

Две инжекции в областта на корема, приложени по едно и също време от Вашия лекар или медицинска сестра.

На всеки 6 месеца:

- Две инжекции в областта на корема, приложени по едно и също време от Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sunlenca

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или фармацевт. Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза (Търговско име), съществува по-голям риск от развитие на нежелани реакции (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“).

Важно е да не пропускате доза Sunlenca таблетки.

Ако забравите да приемете Вашите таблетки, незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако повърнете в рамките на 3 часа след приема на Sunlenca таблетки, незабавно се свържете с Вашия лекар и приемете други две таблетки. Ако повърнете след повече от 3 часа след приема на Sunlenca, не трябва да приемате повече таблетки до следващите редовно планирани таблетки или инжекция.

Ако пропуснете инжекция на Sunlenca

- Важно е да се явите на Вашите планирани посещения на всеки 6 месеца за поставяне на инжекциите Sunlenca. Това ще помогне за контролиране на Вашата инфекция с ХИВ и ще спре влошаването на заболяването.
- Ако мислите, че няма да можете да се явите за планирано посещение за Вашите инжекции, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да обсъдите Вашите опции за лечение.

Не спирайте приема на Sunlenca

Не спирайте приема на Sunlenca таблетки, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Sunlenca може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещи лечения за ХИВ.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: трябва незабавно да кажете на лекаря за

- **Каквито и да е признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и с предишни опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора с отслабена имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без изявиени симптоми.
- **Автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото, **могат също да настъпят** след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или хиперактивност

→ Ако забележите тези или някакви признаци на възпаление или инфекция, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- **Повдигане** (гадене)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sunlenca

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и на блистера след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sunlenca

Активно вещество: ленакапавир. Всяка таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир.

Други съставки

Ядро на таблетката

Манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), коповидон, магнезиев стеарат (E572), полуксамер (вижте точка 2 „Sunlenca съдържа натрий“).

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), талк (E553b), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Sunlenca и какво съдържа опаковката

Sunlenca филмирани таблетки са бежови, с форма на капсула филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „62L“ от другата страна на таблетката. Sunlenca се доставя в блистер с 5 таблетки, поставен в блистер карта. Блистерът се намира в торбичка от фолио. Всяка торбичка от фолио съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в торбичката от фолио, за да се предпазват таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се гълта.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.