

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sunlenca 464 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 463,5 mg lenakapaviru v objemu 1,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Čirý, žlutý až hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sunlenca ve formě injekcí je indikován v kombinaci s jiným antiretrovirotikem/jinými antiretrovirotiky k léčbě dospělých s infekcí multirezistentním virem HIV-1, u nichž jinak není možné sestavit supresivní antivirový léčebný režim (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Všechny injekce musí podávat zdravotnický pracovník.

Před zahájením léčby lenakapavirem má zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří souhlasí s požadovaným schématem podávání injekcí, a má pacienty poučit o důležitosti dodržování návštěv naplánovaných k podání dávky, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického „reboundu“ a potenciálního rozvoje rezistence v souvislosti s vynechanými dávkami. Kromě toho má zdravotnický pracovník pacienty poučit o důležitosti dodržování optimalizovaného základního léčebného režimu (*optimised background regimen*, OBR), aby se dále snížilo riziko virologického „reboundu“ a možného rozvoje rezistence.

Je-li podávání přípravku Sunlenca ukončeno, je velmi důležité, aby byla, pokud je to možné, zahájena léčba alternativním, plně supresivním antiretrovirovým režimem, a to nejpozději do 28 týdnů po poslední injekci přípravku Sunlenca (viz bod 4.4).

Dávkování

Zahájení léčby

Doporučená dávka přípravku Sunlenca první a druhý den léčby je 600 mg denně užívaných perorálně. Doporučená dávka osmý den léčby je 300 mg užívaných perorálně. Následně, 15. den léčby, je doporučená dávka 927 mg podaná ve formě subkutánní injekce.

Perorální tablety lze užít s jídlem nebo bez jídla (viz SmPC Sunlenca, tablety).

Udržovací léčba

Doporučená dávka je 927 mg přípravku Sunlenca podávaná ve formě subkutánní injekce jednou za 6 měsíců (26 týdnů) od data poslední injekce (+/- 2 týdny).

Tabulka 1: Doporučený léčebný režim pro přípravek Sunlenca: zahajovací a udržovací dávkovací schéma

Doba léčby	
Dávkování přípravku Sunlenca: Zahájení léčby	
Den 1	600 mg perorálně (2 x 300 mg tablety)
Den 2	600 mg perorálně (2 x 300 mg tablety)
Den 8	300 mg perorálně (1 x 300 mg tablety)
Den 15	927 mg subkutánní injekce (2 x 1,5 ml injekce ^a)
Dávkování přípravku Sunlenca: udržovací léčba	
Každých 6 měsíců (26 týdnů) ^b +/- 2 týdny	927 mg ve formě subkutánní injekce (2 x 1,5 ml injekce ^a)

a Dvě injekce, každá do jiného místa na břiše.

b Od data poslední injekce.

Vynechaná dávka

Pokud během období udržovací léčby od poslední injekce uplynulo více než 28 týdnů a pokud je z klinického hlediska vhodné pokračovat v léčbě přípravkem Sunlenca, je třeba znovu zahájit režim ode dne 1 (viz tabulka 1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca. Přípravek Sunlenca nebyl zkoumán u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin ($CrCl < 15$ ml/min nebo při náhradě funkce ledvin) (viz bod 5.2), proto se má přípravek Sunlenca u těchto pacientů používat opatrně.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca. Přípravek Sunlenca nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz bod 5.2), proto se má přípravek Sunlenca u těchto pacientů používat opatrně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sunlenca u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Injekce přípravku Sunlenca musí aplikovat pouze subkutánně do břicha (dvě injekce, každá do jiného místa) zdravotnický pracovník (viz bod 6.6). Injekce přípravku Sunlenca NESMÍ být aplikovány intradermálně (viz bod 4.4). Návod k přípravě a podání viz „Návod k použití“ v příbalové informaci. „Návod k použití“ je také dostupný jako karta v injekční sadě.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1, jako jsou:

- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- antikonvulziva: karbamazepin, fenytoin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

(viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko vývoje rezistence po ukončení léčby

Je-li podávání přípravku Sunlenca ukončeno, je velmi důležité, aby byla, pokud je to možné, zahájena léčba alternativním, plně supresivním antiretrovirovým režimem, a to nejpozději do 28 týdnů po poslední injekci přípravku Sunlenca, aby se tak minimalizovalo riziko vývoje virové rezistence.

Pokud je podezření na virologické selhání, má se, pokud je to možné, zahájit léčba alternativním režimem.

Použití jiných léčivých přípravků po ukončení léčby lenakapavirem

Pokud je léčba přípravkem Sunlenca ukončena, mohou reziduální koncentrace lenakapaviru zůstat v systémovém oběhu pacientů po delší dobu. Tyto koncentrace mohou ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům (tj. citlivým substrátům CYP3A), které se začnou podávat do 9 měsíců po poslední subkutánní dávce přípravku Sunlenca (viz bod 4.5). Neočekává se, že by tyto koncentrace ovlivnily expozici jiným antiretrovirotikům, která jsou nasazena po ukončení léčby přípravkem Sunlenca.

Imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů s infekcí HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení léčby CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Reakce v místě injekce

Reakce v místě injekce při nesprávné aplikaci

Nesprávná aplikace (intradermální injekce) byla spojena se závažnými reakcemi v místě injekce včetně nekrózy a vředu. Injekce přípravku Sunlenca musí být aplikovány pouze subkutánně (viz bod 4.2).

Pomalou odeznívající nebo přetrvávající uzlíky a indurace v místě injekce

Podání přípravku Sunlenca může mít za následek lokální reakce v místě injekce (*injection site reactions*, ISR) včetně uzlíků a indurací. Zdravotnický pracovník má pacienty informovat, že vymizení uzlíků a indurací v místě injekce může trvat déle než odeznění ostatních ISR nebo k němu nemusí dojít vůbec. Ve studii CAPELLA (viz bod 5.1) nedošlo k vymizení uzlíků spojených s prvními injekcemi přípravku Sunlenca u 10 % účastníků po mediánu doby sledování 554 dnů, zatímco

k vymizení indurací došlo ve všech případech (viz bod 4.8). Mechanismus, který u některých účastníků vede k přetrvávání uzlíků v místě injekce, není úplně objasněn, ale může souviset s přítomností subkutánního depa léčivého přípravku a související reakcí na cizí těleso v místě injekce. ISR, které neodeznívají, mají být klinicky monitorovány.

Oportunní infekce

Pacienti mají být poučeni, že přípravek Sunlenca ani žádná jiná antiretrovirová léčba nevyлéčí infekci HIV a že se u nich stále mohou rozvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Proto mají být pod klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory CYP3A a P-gp (např. efavirenz), se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp i UGT1A1 (tj. všechny 3 cesty), jako jsou atazanavir/kobicistat, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku lenakapaviru

Lenakapavir je substrát CYP3A, P-gp a UGT1A1. Silné induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1, jako je rifampicin, mohou významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence, a proto je současné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3). Středně silné induktory CYP3A a P-gp, jako je efavirenz, mohou také významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty), jako jsou atazanavir/kobicistat, mohou významně zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Samotné silné inhibitory CYP3A4 (např. vorikonazol) nebo silné inhibitory CYP3A4 a P-gp společně (např. kobicistat) nevedou ke klinicky významnému zvýšení expozice lenakapaviru.

Vliv lenakapaviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Lenakapavir je středně silným inhibitorem CYP3A a inhibitorem P-gp. Pokud je přípravek Sunlenca podáván současně s citlivým substrátem CYP3A a/nebo P-gp s úzkým terapeutickým indexem, doporučuje se opatrnost. Lenakapavir není klinicky významným inhibitorem BCRP a neinhibuje OATP.

Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Sunlenca a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÉČIVA		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
Rifabutin	Interakce nebyly studovány. Současné podávání rifabutinu může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interakce nebyly studovány.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital	Současné podávání karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s lenakapavirem může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4). Je nutné zvážit alternativní antikonvulziva.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyly studovány. Současné podávání třezalky tečkované může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTI RETROVIROTIKA		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interakce nebyly studovány. Současné podávání etravirinu, nevirapinu nebo tipranaviru/ritonaviru může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interakce nebyly studovány. Současné podávání ritonaviru může zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
Tenofovir-alafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Není nutná úprava dávkování tenofovir-alafenamidu.
DERIVÁTY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Při současném podávání dihydroergotaminu nebo ergotaminu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly studovány. Koncentrace inhibitorů PDE-5 v plazmě mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Použití inhibitorů PDE-5 při pulmonální arteriální hypertenzi: Současné podávání s tadalafillem se nedoporučuje. Použití inhibitorů PDE-5 při erektilní dysfunkci: Sildenafil: Doporučuje se počáteční dávka 25 mg. Vardenafil: Ne více než 5 mg během 24 hodin. Tadalafil: - Pro použití podle potřeby: ne více než 10 mg každých 72 hodin - Pro použití jednou denně: dávka nesmí překročit 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDY (systémové)		
Kortison/hydrokortison/dexamethason	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace kortikosteroidů mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny. Plazmatické koncentrace lenakapaviru mohou být při současném systémovém podávání s dexamethasonem sníženy, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání přípravku Sunlenca s kortikosteroidy, jejichž expozice jsou významně zvýšeny inhibitory CYP3A, může zvyšovat riziko Cushingova syndromu a adrenální suprese. Zahajte léčbu nejnižší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současné kontroly bezpečnosti. Při současném systémovém podávání dexamethasonu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost, zejména při dlouhodobém používání. Je nutné zvážit alternativní kortikosteroidy.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Zahajte léčbu lovastatinem a simvastatinem nejnižší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současné kontroly bezpečnosti (např. myopatie).
Atorvastatin		Není nutná úprava dávkování atorvastatinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
Pitavastatin ^{d,i,l} (jednorázová dávka 2 mg; současně s lenakapavirem nebo 3 dny po jeho podání)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování pitavastatinu a rosuvastatinu.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (jednorázová dávka 5 mg)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interakce nebyly studovány. Koncentrace digoxinu v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se monitorovat terapeutickou koncentraci digoxinu.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; současné podávání)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam°: AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Při současném podávání midazolamu nebo triazolamu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost.
Midazolam ^{d,i,n} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; 1 den po lenakapaviru)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam°: AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interakce nebyly studovány. Koncentrace triazolamu v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	
ANTIKOAGULANCIA		
Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interakce nebyly studovány. Koncentrace DOAC v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Kvůli potenciálnímu riziku krvácení může být nutná úprava dávky DOAC. Další informace o používání v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A a/nebo inhibitory P-gp naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro DOAC.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazo ^{l,a,b,p,q} (400 mg dvakrát denně / 200 mg dvakrát denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakce nebyly studovány. Koncentrace lenakapaviru v plazmě může být při současném podávání s itraconazolem nebo ketokonazolem zvýšena.	
ANTAGONISTÉ H ₂ -RECEPTORŮ		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jednou denně, 2 hodiny před lenakapavirem)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování famotidinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestiny	Interakce nebyly studovány. Koncentrace ethinylestradiolu a progestinů v plazmě může být při současném podávání s lenakapavírem zvýšena.	Není nutná úprava dávkování ethinylestradiolu ani progestinů.
POHLAVNÍ HORMONY		
17β-estradiol Antiandrogeny Progestogen Testosteron	Interakce nebyly studovány. Koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě může být při současném podávání s lenakapavírem zvýšena.	Není nutná úprava dávkování hormonální terapie.

- a Na lačno.
- b Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky lenakapaviru 300 mg podané perorálně.
- c Vyhodnocen jako silný induktor CYP3A a jako induktor P-gp a UGT.
- d Po jídle
- e Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor UGT1A1 a P-gp.
- f Vyhodnocen jako středně silný induktor CYP3A a jako induktor P-gp.
- g Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor P-gp.
- h Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor a induktor P-gp.
- i Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru po úvodním režimu 600 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů. Jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru byly podávány s každým současně podávaným léčivým přípravkem.
- j Vyhodnocen jako substrát P-gp.
- k Tenofovir-alafenamid se *in vivo* přeměňuje na tenofovir.
- l Vyhodnocen jako substrát OATP.
- m Vyhodnocen jako substrát BCRP.
- n Vyhodnocen jako substrát CYP3A.
- o Hlavní aktivní metabolit midazolamu.
- p Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A.
- q Tato studie byla provedena s použitím úvodní dávky vorikonazolu 400 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne, s následným podáváním udržovací dávky 200 mg dvakrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lenakapaviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je lépe se použití přípravku Sunlenca během těhotenství vyhnout, pokud zdravotní stav ženy léčbu přípravkem Sunlenca nevyžaduje.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Není známo, zda se lenakapavir vylučuje do lidského mateřského mléka. Po podání potkanům během březosti a laktace byl lenakapavir zjištěn v nízkých hladinách v plazmě kojených mláďat potkanů, aniž by to mělo vliv na tato kojená mláďata.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že přípravek Sunlenca nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u silně předléčených dospělých účastníků s infekcí HIV byly ISR (76 %) a nauzea (6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulkový seznam nežádoucích účinků je uveden v tabulce 3. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence ^a	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	reakce v místě injekce ^b

a Frekvence založená na všech účastnících (kohorty 1 a 2) ve studii CAPELLA (viz bod 5.1).

b Zahrnuje otoky, bolest, uzle, erytém, induraci, pruritus, extravazaci, diskomfort, rezistenci, hematom, edém a vřed v místě injekce ze studie CAPELLA a nekrózu zjištěnou v rámci sledování po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom

Při zahájení léčby CART se u pacientů s infekcí HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Lokální reakce v místě injekce

Do 156. týdne léčby většina účastníků vykazovala lehké (stupeň 1, 54 %) nebo středně těžké (stupeň 2, 17 %) ISR. Šest procent (4/72) účastníků vykazovalo těžké ISR stupně 3, přičemž medián doby do jejich odeznění byl 15 dnů (rozmezí 1 až 71). Žádný z účastníků nevykazoval ISR stupně 4. Medián doby do odeznění všech ISR, s výjimkou uzlíků a indurací, byl 5 dní. Medián doby do vymizení uzlíků a indurací souvisejících s prvními injekcemi přípravku Sunlenca byl 191 (Q1, Q3: 71, 366), resp. 113 (Q1, Q3: 29, 224) dní. Po mediánu doby sledování 554 dnů nedošlo k vymizení uzlíků souvisejících s prvními injekcemi přípravku Sunlenca u 10 % (7/72) účastníků. Indurace související s prvními injekcemi přípravku Sunlenca vymizely ve všech případech.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány známky nebo příznaky nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Sunlenca se skládá z všeobecných podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k tomu, že je lenakapavir silně vázaný na proteiny, je nepravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX31

Mechanismus účinku

Lenakapavir je vícestupňový selektivní inhibitor funkce kapsidy viru HIV-1, který se přímo váže na rozhraní mezi proteinovými podjednotkami kapsidy (CA). Lenakapavir inhibuje replikaci viru HIV-1 tím, že zasahuje do několika základních kroků životního cyklu viru, včetně kapsidou zprostředkovaného jaderného vychytávání provirové DNA HIV-1 (blokováním vazby jaderných importních proteinů na kapsidu), sestavování a uvolňování viru (narušením funkce Gag/Gag-Pol, snížením produkce CA podjednotek) a formování „core“ kapsidy (narušením rychlosti spojování podjednotek kapsidy, což vede k malformaci kapsidy).

Antivirová aktivita a selektivita *in vitro*

Antivirová aktivita lenakapaviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytech / makrofágových buňkách a na CD4+ T-lymfocytech. Hodnoty EC_{50} a hodnoty selektivity (CC_{50}/EC_{50}) se pohybovaly v rozmezí od 30 do 190 pM, resp. 140 000 do $> 1\,670\,000$ pro virus HIV-1 divokého typu (*wild type*, WT). EC_{95} lenakapaviru upravená podle proteinu byla 4 nM (3,87 ng na ml) v buněčné linii T-buněk MT-4 pro virus HIV-1 WT.

Ve studii lenakapaviru v kombinaci se zástupci hlavních tříd antiretrovirotik (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NRTI], nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NNRTI], inhibitory integrázy [INSTI] a inhibitory proteázy [PI]) byly pozorovány synergické antivirové účinky. U těchto kombinací nebyly pozorovány žádné antagonismy.

Lenakapavir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N, O) včetně podtypů A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir byl 15 až 25krát méně účinný proti izolátům HIV-2 ve srovnání s HIV-1.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly vybrány varianty HIV-1 se sníženou citlivostí na lenakapavir. Při *in vitro* selekci rezistence na lenakapavir bylo identifikováno 7 mutací v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N,

N74D/S a T107N, a to samostatně nebo ve dvojkombinaci. Fenotypová citlivost na lenakapavir byla snížena 4 až > 3 226krát oproti WT viru. Varianty HIV-1 s > 10násobně sníženou citlivostí na lenakapavir ve srovnání s WT virem vykazovaly sníženou schopnost replikace v primárních lidských CD4+ T-lymfocytech a makrofázích (0,03–28 %, resp. 1,9–72 % oproti WT viru).

Ve studii GS-US-200-4625 (CAPELLA) splnilo 39 % (28/72) silně předléčených účastníků kritéria pro analýzu rezistence do 156. týdne (HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopií/ml v době potvrzeného virologického selhání [suboptimální virologická odpověď ve 4. týdnu, virologický rebound nebo viremie při poslední návštěvě]) a byl u nich analyzován výskyt mutací spojených s lenakapavirem. U 19,0 % (n = 14) účastníků byly zjištěny mutace kapsidy související s lenakapavirem. Mutace CA M66I byla pozorována u 8,3 % (n = 6) účastníků, a to samostatně nebo v kombinaci s dalšími mutacemi kapsidy souvisejícími s přípravkem Sunlenca, včetně Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T a T107T/A/C. U čtyř účastníků se objevila mutace CA Q67H + K70R, buď společně s mutací A105T a/nebo T107N, nebo bez nich. U jednoho účastníka se objevily mutace K70N + N74K + T107T/N, u jednoho účastníka mutace N74D samotná, u jednoho účastníka mutace Q67Q/H samotná a u jednoho účastníka mutace Q67K + K70H. U osmi účastníků s virologickým selháním se objevily rezistenční substituce na komponenty OBR.

Fenotypové analýzy ukázaly, že vzorce mutací M66I a Q67K + K70H byly spojeny s 234násobným (medián), resp. 167násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem. Vzorce rezistence Q67H + K70R + A105T nebo T107N byly spojeny s průměrně 195násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem a vzorec Q67H + K70R samotný byl spojen s 15násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem. Přítomnost mutací K70N + N74K byla spojena s 289násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem a mutace Q67Q/H byla spojena s 5,9násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem.

Zkřížená rezistence

Antivirová aktivita lenakapaviru *in vitro* byla stanovena vůči širokému spektru mutantů HIV-1 vzniklých bodovou mutagenézí a izolátům HIV-1 od pacientů s rezistencí vůči 4 hlavním třídám antiretrovirotik (NRTI, NNRTI, INSTI a PI; n = 58), jakož i virům rezistentním vůči inhibitorům maturace (n = 24) a virům rezistentním vůči třídě inhibitorů vstupu (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok a enfuvirtid; n = 42). Tyto údaje ukázaly, že lenakapavir zůstával plně účinný proti všem testovaným variantám, čímž prokázal nepřekrývající se profil rezistence. Kromě toho nebyla antivirová aktivita lenakapaviru u izolátů od pacientů ovlivněna přítomností přirozeně se vyskytujících polymorfismů Gag.

Vliv na elektrokardiogram

V důkladné studii QT/QTc s paralelním uspořádáním neměl lenakapavir žádný klinicky významný vliv na interval QTcF. Při supratherapeutických expozicích lenakapaviru (9krát vyšších než terapeutické expozice přípravku Sunlenca) bylo předpokládáno průměrné (horní 90% interval spolehlivosti) prodloužení intervalu QTcF 2,6 (4,8) ms a mezi pozorovanými plazmatickými koncentracemi lenakapaviru a změnou QTcF nebyla žádná souvislost (p = 0,36).

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost přípravku Sunlenca u silně předléčených účastníků s infekcí multirezistentním virem HIV-1 jsou založeny na 156týdenních údajích z částečně randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené, multicentrické studie GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Studie CAPELLA byla provedena u 72 silně předléčených účastníků infikovaných HIV-1, u nichž se vyskytla rezistence na více tříd léčiv. U účastníků bylo vyžadováno, aby měli virovou nálož $\geq$ 400 kopií/ml, zdokumentovanou rezistenci na nejméně dva antiretrovirové léčivé přípravky z každé z nejméně 3 ze 4 tříd antiretrovirových léčivých přípravků (NRTI, NNRTI, PI a INSTI) a aby ve výchozím stavu vzhledem k rezistenci, intoleranci, dostupnosti léčivých přípravků, kontraindikacím

nebo jiným bezpečnostním rizikům připadaly v úvahu nejvýše 2 plně účinné antiretrovirové léčivé přípravky ze 4 tříd antiretrovirových léčivých přípravků.

Studie se skládala ze dvou kohort. Účastníci byli zařazeni do randomizované kohorty (kohorta 1, $n = 36$), pokud dosáhli poklesu HIV-1 RNA $< 0,5 \log_{10}$ v porovnání se screeningem. Účastníci byli zařazeni do nerandomizované kohorty (kohorta 2, $n = 36$), pokud dosáhli poklesu HIV-1 RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ v porovnání se screeningem, nebo poté, co kohorta 1 dosáhla plánované velikosti vzorku. Účastníkům bylo 1., 2. a 8. den podáváno 600 mg, 600 mg, resp. 300 mg lenakapaviru perorálně, a následně 927 mg subkutánně 15. den a 927 mg subkutánně každých 6 měsíců poté (viz bod 5.2).

Ve 14denním období funkční monoterapie byli účastníci v kohortě 1 randomizováni v poměru 2 : 1 zaslepeným způsobem, aby dostávali buď přípravek Sunlenca, nebo placebo, přičemž pokračovali ve svém selhávajícím léčebném režimu. Po období funkční monoterapie účastníci, kteří dostávali přípravek Sunlenca, pokračovali v léčbě přípravkem Sunlenca spolu s OBR; účastníci, kteří v tomto období dostávali placebo, začali dostávat přípravek Sunlenca spolu s OBR.

Většina účastníků v kohortě 1 byli muži (72 %), běloši (46 %) nebo černoši (46 %) ve věku od 24 do 71 let (průměr [SD]: 52 [11,2] let). Ve výchozím stavu byl medián virové nálože $4,5 \log_{10}$ kopií/ml (rozmezí 2,33 až 5,40) a medián počtu CD4⁺ buněk byl 127 buněk/mm³ (rozmezí 6 až 827). Většina účastníků (53 %) neměla v rámci svého počátečního selhávajícího režimu žádnou plně účinnou látku.

Účastníci v kohortě 2 začali 1. den užívat přípravek Sunlenca a OBR.

Většina účastníků v kohortě 2 byli muži (78 %), běloši (36 %), černoši (31 %) nebo Asijci (33 %) ve věku od 23 do 78 let (průměr [SD]: 48 [13,7] let). Ve výchozím stavu byl medián virové nálože $4,5 \log_{10}$ kopií/ml (rozmezí 1,28 až 5,70) a medián počtu CD4⁺ buněk byl 195 buněk/mm³ (rozmezí 3 až 1296). V kohortě 2 nemělo v rámci svého počátečního selhávajícího režimu 31 % účastníků žádnou plně účinnou látku, 42 % mělo 1 plně účinnou látku a 28 % mělo 2 nebo více plně účinných látek.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl účastníků v kohortě 1, kteří na konci období funkční monoterapie dosáhli snížení HIV-1 RNA o $\geq 0,5 \log_{10}$ kopií/ml oproti výchozí hodnotě. Výsledky analýzy primárního cílového parametru prokázaly superioritu přípravku Sunlenca ve srovnání s placebem, jak je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4: Podíl účastníků, kteří dosáhli snížení virové nálože $\geq 0,5 \log_{10}$ (kohorta 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Podíl účastníků, kteří dosáhli snížení virové nálože $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5 %	16,7 %
Rozdíl mezi léčbami (95 % CI); hodnota p	70,8 % (34,9 % až 90,0 %); $p < 0,0001$	

Výsledky ve 26., 52. a 156. týdnů jsou uvedeny v tabulce 5 a tabulce 6.

Tabulka 5: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a < 200 kopií/ml) v týdnu 26^a, 52^b a 156^c s přípravkem Sunlenca plus OBR ve studii CAPELLA (kohorta 1)

	Sunlenca plus OBR		
	Týden 26 n = 36	Týden 52 n = 36	Týden 156 n = 34 ^d
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	81 %	83 %	65 % ^e
HIV-1 RNA < 200 kopií/ml	89 %	86 %	68 % ^f
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^g	19 %	14 %	18 %
HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml^g	11 %	11 %	15 %
Žádná virologická data v období týdne 26, 52 nebo 156	0	3 %	18 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^h	0	0	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů ⁱ a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml nebo < 200 kopií/ml	0	3 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec je nadále na studované léčbě	0	0	6 %

a Časový interval týdne 26 byl ode dne 184 do dne 232 (včetně).

b Časový interval týdne 52 byl ode dne 324 do dne 414 (včetně).

c Časový interval týdne 156 byl ode dne 1 052 do dne 1 142 (včetně).

d Dva účastníci, kteří dokončili studii CAPELLA před týdnem 156, nebyli do analýzy zahrnuti.

e Na základě analýzy „chybějící = vyloučený“ k imputaci chybějících hodnot mělo 82 % (23/28) účastníků hodnotu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 156.

f Na základě analýzy „chybějící = vyloučený“ k imputaci chybějících hodnot mělo 86 % (24/28) účastníků hodnotu HIV-1 RNA < 200 kopií/ml v týdnu 156.

g Zahnuje účastníky, kteří měli ≥ 50 kopií/ml, resp. ≥ 200 kopií/ml v časovém intervalu týdne 26, 52 nebo 156; účastníky, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, účastníky, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucímu účinku (AE), úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml, resp. ≥ 200 kopií/ml.

h Zahnuje účastníky, kteří přerušili léčbu kvůli AE či úmrtí ve kterémkoli okamžiku ode dne 1 po celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

i Zahnuje účastníky, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli AE, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Tabulka 6: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) podle výchozích kovariátů v týdnu 26^a, 52^b a 156^c s přípravkem Sunlenca plus OBR ve studii CAPELLA (kohorta 1)

	Sunlenca plus OBR		
	Týden 26 n = 36	Týden 52 n = 36	Týden 156 n = 34
Výchozí plazmatická virová nálož (kopii/ml)			
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)	67 % (18/27)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)	57 % (4/7)
Výchozí CD4+ (buněk/mm³)			
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)	58 % (15/26)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)	88 % (7/8)
Výchozí profil rezistence k INSTI			
S rezistencí vůči INSTI	85 % (23/27)	81 % (22/27)	62 % (16/26)
Bez rezistence vůči INSTI	63 % (5/8)	88 % (7/8)	71 % (5/7)
Počet plně účinných ARV látek v OBR			
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)
Použití DTG a/nebo DRV v OBR			
S DTG a DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)	58 % (7/12)
S DTG, bez DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)	60 % (3/5)
Bez DTG, s DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)	67 % (6/9)
Bez DTG i DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)	75 % (6/8)

ARV = antiretrovirotikum; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibitor integrázy; OBR = optimalizovaný základní léčebný režim

a Časový interval týdne 26 byl ode dne 184 do dne 232 (včetně).

b Časový interval týdne 52 byl ode dne 324 do dne 414 (včetně).

c Časový interval týdne 156 byl ode dne 1 052 do dne 1 142 (včetně).

V kohortě 1 byla v týdnech 26, 52 a 156 průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu 81 buněk/mm³ (rozmezí: –101 až 522), 82 buněk/mm³ (rozmezí: –194 až 467), resp. 157 buněk/mm³ (rozmezí: –93 až 659).

V kohortě 2 v týdnech 26, 52 a 156 dosáhlo 81 % (29/36), 72 % (26/36), resp. 58 % (21/36) účastníků koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu byla 98 buněk/mm³ (rozmezí: –103 až 459), 113 buněk/mm³ (rozmezí: –124 až 405), resp. 173 buněk/mm³ (rozmezí: –168 až 455).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sunlenca u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice lenakapaviru (AUC_{tau} , C_{max} a C_{trough}) byly na základě populační farmakokinetické analýzy o 29 % až 84 % vyšší u silně předléčených účastníků infikovaných HIV-1 v porovnání s účastníky bez infekce HIV-1.

Absorpce

Subkutánní podání

Lenakapavir je po subkutánním podání zcela absorbován. Vzhledem k pomalému uvolňování z místa subkutánního podání je absorpční profil subkutánně podaného lenakapaviru komplexní a maximální plazmatické koncentrace se objevují 84 dní po podání.

Perorální podání

Lenakapavir je absorbován po perorálním podání s maximálními plazmatickými koncentracemi přibližně 4 hodiny po podání přípravku Sunlenca. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání lenakapaviru je nízká (přibližně 6 až 10 %). Lenakapavir je substrát P-gp.

AUC , C_{max} a T_{max} lenakapaviru byly srovnatelné po podání jídla s nízkým obsahem tuku (~400 kcal, 25 % tuku) nebo s vysokým obsahem tuku (~1000 kcal, 50 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. Perorální lenakapavir lze podávat bez ohledu na jídlo.

Farmakokinetické parametry

Simulované expozice lenakapaviru v ustáleném stavu po doporučeném dávkovacím režimu u silně předléčených účastníků s HIV jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Farmakokinetické parametry lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání

Parametr Průměr (%CV) ^a	Den 1 a 2: 600 mg (perorálně), den 8: 300 mg (perorálně), den 15: 927 mg (s.c.)		
	Den 1 až den 15	Den 15 až konec 6. měsíce	Ustálený stav
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variační koeficient; s.c. = subkutánně

a Simulované expozice s využitím populační farmakokinetické analýzy.

Distribuce

Distribuční objem lenakapaviru v ustáleném stavu byl u silně předléčených účastníků s infekcí HIV-1 založen na základě populační farmakokinetické analýzy 976 litrů.

Lenakapavir se silně váže na plazmatické proteiny (přibližně z 99,8 % podle dat *in vivo*).

Biotransformace

Po jednorázové intravenózní dávce radioaktivně značeného lenakapaviru zdravým účastníkům bylo 76 % celkové radioaktivity získáno ze stolice a < 1 % z moči. V plazmě (69 %) a ve stolici (33 %) převažoval nezměněný lenakapavir. Metabolismus hrál při eliminaci lenakapaviru menší roli. Lenakapavir byl metabolizován prostřednictvím oxidace, N-dealkylace, hydrogenace, hydrolýzy amidů, glukuronidace, konjugace s hexózou, konjugace s pentózou a konjugace s glutathionem; především prostřednictvím CYP3A a UGT1A1. Žádný jednotlivý cirkulující metabolit nepředstavoval > 10 % plazmatické expozice související s léčivem.

Eliminace

Medián poločasu po perorálním a subkutánním podání se pohyboval od 10 do 12 dnů, respektive od 8 do 12 týdnů. Clearance lenakapaviru u silně předlěčených účastníků s infekcí HIV-1 na základě populační farmakokinetické analýzy byla 3,62 l/h.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lenakapaviru po perorálním podání jednorázové dávky je nelineární a méně než úměrná dávce v celém rozmezí dávky 50 až 1 800 mg.

Farmakokinetika lenakapaviru po subkutánní injekci jednorázové dávky (309 mg/ml) je úměrná dávce v celém rozmezí dávky 309 až 927 mg.

Další zvláštní populace pacientů

Věk, pohlaví a rasa

Populační farmakokinetické (FK) analýzy s využitím údajů ze studií u dospělých včetně omezeného počtu starších účastníků (n = 5; ≥ 65 až 78 let) neodhalily žádné klinicky významné rozdíly v expozici lenakapaviru v závislosti na věku, pohlaví, rase/etnicitě nebo tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciální studii fáze 1 u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha). Průměrné expozice lenakapaviru (celkového a volného) byly u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) 1,47 až 2,84krát, resp. 2,61 až 5,03krát vyšší pro AUC_{inf} a C_{max}, ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater. Toto zvýšení však není považováno za klinicky významné na základě reakce na expozici lenakapaviru. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla zkoumána u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciální studii u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Expozice lenakapaviru byla u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s účastníky s normální funkcí ledvin zvýšená (84 %, resp. 162 % pro AUC_{inf} a C_{max}); toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla studována u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, včetně pacientů na dialýze (viz bod 4.2). Vzhledem k tomu, že lenakapavir je přibližně z 99,8 % vázán na proteiny, neočekává se, že by dialýza změnila expozici lenakapaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lenakapavir nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Lenakapavir nevykazoval kancerogenní účinky v 6měsíční studii na transgenních myších rasH2 při dávkách až 300 mg/kg/dávku každých 13 týdnů, což mělo za následek přibližně 60krát vyšší expozice než expozice u lidí při doporučené dávce u člověka (recommended human dose, RHD).

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů se u zvířat, kterým byla podávána dávka 927 mg/kg jednou za 13 týdnů, vyskytly primární subkutánní sarkomy vyvolané léčbou lenakapavirem spojené s fibrózou a zánětem v místě vpichu injekce. U 11/110 zvířat se sarkomy manifestovaly při vysoké dávce, kdy každé zvíře mělo až 16 míst vpichu injekce – to odpovídá incidenci < 1 % z celkového počtu míst vpichu injekce u všech zvířat při vysoké dávce. Koncentrace léčiva v depotech v místě vpichu injekce je obtížné určit, ale systémově odpovídá dávka 927 mg/kg 44násobku expozice u lidí při RHD. Na úrovni, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), dávka 309 mg/kg odpovídá 25násobku expozice u lidí při RHD. Potkani jsou náchylní k tvorbě sarkomů v místě vpichu subkutánní injekce, avšak klinický význam nelze vyloučit s ohledem na dlouhou dobu trvání depozitu léčiva u lidí. Nebyla zaznamenána žádná neoplazmata spojená se systémovou expozicí lenakapaviru při jakékoli dávce.

U potomků samic potkanů a králíků léčených v období březosti lenakapavirem se neobjevily žádné toxikologicky významné účinky na cílové parametry vývoje.

U potkanů nebyla samčí ani samičí fertilita ovlivněna při expozicích lenakapaviru až 8krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD. U potkanů a králíků nebyl embryofetální vývoj ovlivněn při expozicích až 21krát, resp. 172krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD. U potkanů nebyl pre- a postnatální vývoj ovlivněn při expozicích až 7krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD.

V prenatalní a postnatalní vývojové studii byl pozorován přenos lenakapaviru z matky na novorozená mláďata potkanů, ale není známo, zda k přenosu došlo placentou nebo mateřským mlékem; proto není známo, zda lenakapavir může přecházet do placenty nebo být vylučován do mateřského mléka u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Makrogol (E 1521)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po natažení roztoku do stříkaček musí

být injekce z mikrobiologického hlediska použity okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C mimo obal.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekce přípravku Sunlenca jsou baleny v dávkovací sadě obsahující:

- 2 čiré skleněné injekční lahvičky, jedna s obsahem 1,5 ml injekčního roztoku. Injekční lahvičky jsou uzavřeny uzávěrem z elastomerní butylové pryže a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem;
- 2 adaptéry na injekční lahvičku, 2 jednorázové injekční stříkačky a 2 bezpečnostní injekční jehly pro subkutánní injekci (rozměr 22G;12,7 mm).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použijte aseptickou techniku. Před podáním roztok v injekčních lahvičkách vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Injekce přípravku Sunlenca je žlutý až hnědý roztok. Nepoužívejte injekce přípravku Sunlenca, pokud roztok změnil barvu nebo pokud obsahuje částice. Po natažení roztoku z injekčních lahviček je třeba podat subkutánní injekce co nejdříve. Součástí injekční sady jsou pouze k jednorázovému použití. Je nezbytné použít adaptér na injekční lahvičku. Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí dvě injekce o objemu 1,5 ml.

Úplný návod k použití injekce přípravku Sunlenca a zacházení s ní je uveden v příbalové informaci (viz Návod k použití).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1671/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sunlenca 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 300 mg lenakapaviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Béžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 10 mm x 21 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „62L“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sunlenca ve formě tablet je indikován v kombinaci s jiným antiretrovirotikem/jinými antiretrovirotiky k léčbě dospělých s infekcí multirezistentním virem HIV-1, u nichž jinak není možné sestavit supresivní antivirový léčebný režim, jako perorální zaváděcí dávka před podáním injekce dlouhodobě působícího lenakapaviru (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Před zahájením léčby lenakapavirem má zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří souhlasí s požadovaným schématem podávání injekce a má pacienty poučit o důležitosti dodržování návštěv naplánovaných k podání dávky, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického „reboundu“ a potenciálního rozvoje rezistence v souvislosti s vynechanými dávkami. Kromě toho má zdravotnický pracovník pacienty poučit o důležitosti dodržování optimalizovaného základního léčebného režimu (*optimised background regimen*, OBR), aby se dále snížilo riziko virologického „reboundu“ a možného rozvoje rezistence.

Dávkování

Zahájení léčby lenakapavirem vyžaduje podávání potahovaných tablet přípravku Sunlenca jako perorální zaváděcí dávky před podáním injekce přípravku Sunlenca.

Zahájení léčby

Doporučená dávka přípravku Sunlenca první a druhý den léčby je 600 mg denně užívaných perorálně. Doporučená dávka osmý den léčby je 300 mg užívaných perorálně. Následně, 15. den léčby, je doporučená dávka 927 mg podaná ve formě subkutánní injekce.

Tabulka 1: Doporučený léčebný režim pro přípravek Sunlenca: zahájení léčby

Doba léčby	
Dávkování přípravku Sunlenca: zahájení léčby	
Den 1	600 mg perorálně (2 x 300mg tablety)
Den 2	600 mg perorálně (2 x 300mg tablety)
Den 8	300 mg perorálně (1 x 300mg tableta)
Den 15	927 mg subkutánní injekce (2 x 1,5ml injekce ^a)

a Dvě injekce, každá do jiného místa na břiše.

Vynechaná dávka

Pokud je zpoždění při vynechání perorální dávky 2. dne (600 mg):

- kratší než 6 dnů, pacient má užít 600 mg pokud možno co nejdříve a 300 mg 8. den;
- 6 dnů nebo více, pacient má užít dávku 600 mg co nejdříve a 300 mg 15. den.

Pokud je zpoždění při vynechání perorální dávky 8. dne (300 mg):

- kratší než 6 dnů, pacient má užít 300 mg pokud možno co nejdříve.
- 6 dnů nebo více, pacient má užít 300 mg 15. den.

Bez ohledu na to, kdy byla užita perorální dávka pro 2. den nebo 8. den, má být subkutánní injekce podána 15. den, jak je uvedeno v tabulce 1.

Jestliže pacient zvrací do 3 hodin po užití perorální dávky přípravku Sunlenca, je třeba užít další perorální dávku. Jestliže pacient zvrací více než 3 hodiny po užití perorální dávky přípravku Sunlenca, není nutné užívat další perorální dávku přípravku Sunlenca a má se pokračovat v naplánovaném dávkovacím režimu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca. Přípravek Sunlenca nebyl zkoumán u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin ($CrCl < 15$ ml/min nebo při náhradě funkce ledvin) (viz bod 5.2), proto se má přípravek Sunlenca u těchto pacientů používat opatrně.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) není nutná úprava dávkování přípravku Sunlenca. Přípravek Sunlenca nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz bod 5.2), proto se má přípravek Sunlenca u těchto pacientů používat opatrně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sunlenca u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety přípravku Sunlenca se mají užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Potahovaná tableta se nesmí rozkousnout, rozdrtit ani dělit, protože vlivy na absorpci lenakapaviru nebyly studovány.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1, jako jsou:

- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- antikonvulziva: karbamazepin, fenytoin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

(viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů s infekcí HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení léčby CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

Pacienti mají být poučeni, že přípravek Sunlenca ani žádná jiná antiretrovirová léčba nevyлéčí infekci HIV a že se u nich stále mohou rozvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Proto mají být pod klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory CYP3A a P-gp (např. efavirenz), se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp i UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty), jako jsou atazanavir/kobicistat, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku lenakapaviru

Lenakapavir je substrát CYP3A, P-gp a UGT1A1. Silné induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1, jako je rifampicin, mohou významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence, a proto je současné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3). Středně silné induktory CYP3A a P-gp, jako je efavirenz, mohou také významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty), jako jsou atazanavir/kobicistat, mohou významně zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Samotné silné inhibitory CYP3A4 (např. vorikonazol) nebo silné inhibitory CYP3A4 a P-gp společně (např. kobicistat) nevedou ke klinicky významnému zvýšení expozice lenakapaviru.

Vliv lenakapaviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Lenakapavir je středně silným inhibitorem CYP3A a inhibitorem P-gp. Pokud je přípravek Sunlenca podáván současně s citlivým substrátem CYP3A a/nebo P-gp s úzkým terapeutickým indexem, doporučuje se opatrnost. Lenakapavir není klinicky významným inhibitorem BCRP a neinhibuje OATP.

Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Sunlenca a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÉČIVA		
Rifampicin ^{a,b,c} (600 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Interakce nebyly studovány. Současné podávání rifabutinu může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interakce nebyly studovány. Současné podávání karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s lenakapavirem může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital		Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4). Je nutné zvážit alternativní antikonvulziva.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyly studovány. Současné podávání třezalky tečkované může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIRETROVIROTIKA		
Atazanavir/kobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Interakce nebyly studovány. Současné podávání etravirinu, nevirapinu nebo tipranaviru/ritonaviru může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	
Kobicistat ^{b,d,g} (150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Darunavir/kobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg jednou denně)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonavir	Interakce nebyly studovány. Současné podávání ritonaviru může zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě.	
Tenofovir-alafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Není nutná úprava dávkování tenofovir-alafenamidu.
DERIVÁTY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Při současném podávání dihydroergotaminu nebo ergotaminu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly studovány. Koncentrace inhibitorů PDE-5 v plazmě mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Použití inhibitorů PDE-5 při pulmonální arteriální hypertenzi: Současné podávání s tadalafilem se nedoporučuje. Použití inhibitorů PDE-5 při erektilní dysfunkci Sildenafil: Doporučuje se počáteční dávka 25 mg. Vardenafil: Ne více než 5 mg během 24 hodin. Tadalafil: - Pro použití podle potřeby: ne více než 10 mg každých 72 hodin - Pro použití jednou denně: dávka nesmí překročit 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDY (systémové)		
Kortison/hydrokortison/dexamethason	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace kortikosteroidů mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny. Plazmatické koncentrace lenakapaviru mohou být při současném systémovém podávání s dexamethasonem sníženy, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence.	Současné podávání přípravku Sunlenca s kortikosteroidy, jejichž expozice jsou významně zvýšeny inhibitory CYP3A, může zvyšovat riziko Cushingova syndromu a adrenální suprese. Zahajte léčbu nejnížší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současné kontroly bezpečnosti. Při současném systémovém podávání dexamethasonu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost, zejména při dlouhodobém používání. Je nutné zvážit alternativní kortikosteroidy.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Zahajte léčbu lovastatinem a simvastatinem nejnížší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současného kontroly bezpečnosti (např. myopatie).
Atorvastatin		Není nutná úprava dávkování atorvastatinu.
Pitavastatin ^{d,i,l} (jednorázová dávka 2 mg; současně s lenakapavirem nebo 3 dny po jeho podání)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování pitavastatinu a rosuvastatinu.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (jednorázová dávka 5 mg)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interakce nebyly studovány. Koncentrace digoxinu v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se monitorovat terapeutickou koncentraci digoxinu.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{d,i,n} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; současné podávání)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Při současném podávání midazolamu nebo triazolamu s přípravkem Sunlenca se doporučuje opatrnost.
Midazolam ^{d,i,n} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; 1 den po lenakapaviru)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interakce nebyly studovány. Koncentrace triazolamu v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	
ANTIKOAGULANCIA		
Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interakce nebyly studovány. Koncentrace DOAC v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Kvůli potenciálnímu riziku krvácení může být nutná úprava dávky DOAC. Další informace o používání v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A a/nebo inhibitory P-gp naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro DOAC.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (400 mg dvakrát denně / 200 mg dvakrát denně) Lenakapavir:	AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakce nebyly studovány. Koncentrace lenakapaviru v plazmě může být při současném podávání s itraconazolem nebo ketokonazolem zvýšena.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sunlenca
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORŮ		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jednou denně, 2 hodiny před lenakapavirem)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování famotidinu.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol Progestiny	Interakce nebyly studovány. Koncentrace ethinylestradiolu a progestinů v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Není nutná úprava dávkování ethinylestradiolu ani progestinů.
POHLAVNÍ HORMONY		
17β-estradiol Antiandrogeny Progestogen Testosteron	Interakce nebyly studovány. Koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě může být při současném podávání s lenakapavirem zvýšena.	Není nutná úprava dávkování hormonální terapie.

- a Na lačno.
- b Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky lenakapaviru 300 mg podané perorálně.
- c Vyhodnocen jako silný induktor CYP3A a jako induktor P-gp a UGT.
- d Po jídle.
- e Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor UGT1A1 a P-gp.
- f Vyhodnocen jako středně silný induktor CYP3A a jako induktor P-gp.
- g Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor P-gp.
- h Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A a jako inhibitor a induktor P-gp.
- i Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru po úvodním režimu 600 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů. Jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru byly podávány s každým současně podávaným léčivým přípravkem.
- j Vyhodnocen jako substrát P-gp.
- k Tenofovir-alafenamid se *in vivo* přeměňuje na tenofovir.
- l Vyhodnocen jako substrát OATP.
- m Vyhodnocen jako substrát BCRP.
- n Vyhodnocen jako substrát CYP3A.
- o Hlavní aktivní metabolit midazolamu.
- p Vyhodnocen jako silný inhibitor CYP3A.
- q Tato studie byla provedena s použitím úvodní dávky vorikonazolu 400 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne, s následným podáváním udržovací dávky 200 mg dvakrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lenakapaviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je lépe se použití přípravku Sunlenca během těhotenství vyhnout, pokud zdravotní stav ženy léčbu přípravkem Sunlenca nevyžaduje.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Není známo, zda se lenakapavir vylučuje do lidského mateřského mléka. Po podání potkanům během březosti a laktace byl lenakapavir zjištěn v nízkých hladinách v plazmě kojených mláďat potkanů, aniž by to mělo vliv na tato kojená mláďata.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že přípravek Sunlenca nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem u silně předléčených dospělých účastníků s infekcí HIV byla nauzea (6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulkový seznam nežádoucích účinků je uveden v tabulce 3. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence ^a	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea

a Frekvence založená na všech účastnících (kohorty 1 a 2) ve studii CAPELLA (viz bod 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom

Při zahájení léčby CART se u pacientů s infekcí HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány známky nebo příznaky nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Sunlenca se skládá z všeobecných podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k tomu, že je lenakapavir silně vázaný na proteiny, je nepravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX31

Mechanismus účinku

Lenakapavir je víceetapový selektivní inhibitor funkce kapsidy viru HIV-1, který se přímo váže na rozhraní mezi proteinovými podjednotkami kapsidy (CA). Lenakapavir inhibuje replikaci viru HIV-1 tím, že zasahuje do několika základních kroků životního cyklu viru, včetně kapsidou zprostředkovaného jaderného vychytávání provirové DNA HIV-1 (blokováním vazby jaderných importních proteinů na kapsidu), sestavování a uvolňování viru (narušením funkce Gag/Gag-Pol, snížením produkce CA podjednotek) a formování „core“ kapsidy (narušením rychlosti spojování podjednotek kapsidy, což vede k malformaci kapsidy).

Antivirová aktivita a selektivita *in vitro*

Antivirová aktivita lenakapaviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocitech / makrofágových buňkách a na CD4+ T-lymfocytech. Hodnoty EC₅₀ a hodnoty selektivity (CC₅₀/EC₅₀) se pohybovaly v rozmezí od 30 do 190 pM, resp. 140 000 do > 1 670 000 pro virus HIV-1 divokého typu (*wild type*, WT). EC₉₅ lenakapaviru upravená podle proteinu byla 4 nM (3,87 ng na ml) v buněčné linii T-buněk MT-4 pro virus HIV-1 WT.

Ve studii lenakapaviru v kombinaci se zástupci hlavních tříd antiretrovirotik (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NRTI], nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NNRTI], inhibitory integrázy [INSTI] a inhibitory proteázy [PI]) byly pozorovány synergické antivirové účinky. U těchto kombinací nebyly pozorovány žádné antagonismy.

Lenakapavir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N, O) včetně podtypů A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir byl 15 až 25krát méně účinný proti izolátům HIV-2 ve srovnání s HIV-1.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly vybrány varianty HIV-1 se sníženou citlivostí na lenakapavir. Při *in vitro* selekci rezistence na lenakapavir bylo identifikováno 7 mutací v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S a T107N, a to samostatně nebo ve dvojkombinaci. Fenotypová citlivost na lenakapavir byla snížena 4 až > 3 226krát oproti WT viru. Varianty HIV-1 s > 10násobně sníženou citlivostí na lenakapavir ve srovnání s WT virem vykazovaly sníženou schopnost replikace v primárních lidských CD4+ T-lymfocytech a makrofázích (0,03–28 %, resp. 1,9–72 % oproti WT viru).

Ve studii GS-US-200-4625 (CAPELLA) splnilo 39 % (28/72) silně předléčených účastníků kritéria pro analýzu rezistence do 156. týdne (HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopií/ml v době potvrzeného virologického selhání [suboptimální virologická odpověď ve 4. týdnu, virologický rebound nebo viremie při poslední návštěvě]) a byl u nich analyzován výskyt mutací spojených s lenakapavirem. U 19,0 % (n = 14) těchto účastníků byly zjištěny mutace kapsidy související s lenakapavirem. Mutace CA M66I byla pozorována u 8,3 % (n = 6) účastníků, a to samostatně nebo v kombinaci s dalšími mutacemi kapsidy souvisejícími s přípravkem Sunlenca, včetně Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T a T107T/A/C. U čtyř účastníků se objevila mutace Q67H + K70R v CA, a to buď společně s mutací A105T a/nebo T107N, nebo bez nich. U jednoho účastníka se objevily mutace K70N + N74K + T107T/N, u jednoho účastníka mutace N74D samotná, u jednoho účastníka mutace Q67Q/H samotná

a u jednoho účastníka mutace Q67K + K70H. U osmi účastníků s virologickým selháním se objevily rezistenční substituce na komponenty OBR.

Fenotypové analýzy ukázaly, že vzorce mutací M66I a Q67K + K70H byly spojeny s 234násobným (medián), resp. 167násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem. Vzorce rezistence Q67H + K70R + A105T nebo T107N byly spojeny s průměrně 195násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem a vzorec Q67H + K70R samotný byl spojen s 15násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem. Přítomnost mutací K70N + N74K byla spojena s 289násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem a mutace Q67Q/H byla spojena s 5,9násobným snížením citlivosti na lenakapavir ve srovnání s WT virem.

Zkřížená rezistence

Antivirová aktivita lenakapaviru *in vitro* byla stanovena vůči širokému spektru mutantů HIV-1 vzniklých bodovou mutagenézou a izolátům HIV-1 od pacientů s rezistencí vůči 4 hlavním třídám antiretrovirotik (NRTI, NNRTI, INSTI a PI; $n = 58$), jakož i virům rezistentním vůči inhibitorům maturace ($n = 24$) a virům rezistentním vůči třídě inhibitorů vstupu (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok a enfuvirtid; $n = 42$). Tyto údaje ukázaly, že lenakapavir zůstával plně účinný proti všem testovaným variantám, čímž prokázal nepřekrývající se profil rezistence. Kromě toho nebyla antivirová aktivita lenakapaviru u izolátů od pacientů ovlivněna přítomností přirozeně se vyskytujících polymorfismů Gag.

Vliv na elektrokardiogram

V důkladné studii QT/QTc s paralelním uspořádáním neměl lenakapavir žádný klinicky významný vliv na interval QTcF. Při supratherapeutických expozicích lenakapaviru (9krát vyšších než terapeutické expozice přípravku Sunlenca) bylo předpokládáno průměrné (horní 90% interval spolehlivosti) prodloužení intervalu QTcF 2,6 (4,8) ms a mezi pozorovanými plazmatickými koncentracemi lenakapaviru a změnou QTcF nebyla žádná souvislost ($p = 0,36$).

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost přípravku Sunlenca u silně předléčených účastníků s infekcí multirezistentním virem HIV-1 jsou založeny na 156týdenních údajích z částečně randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené, multicentrické studie GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Studie CAPELLA byla provedena u 72 silně předléčených účastníků infikovaných virem HIV-1, u nichž se vyskytla rezistence na více tříd léčiv. U účastníků bylo vyžadováno, aby měli virovou nálož ≥ 400 kopií/ml, zdokumentovanou rezistenci na nejméně dva antiretrovirové léčivé přípravky z každé z nejméně 3 ze 4 tříd antiretrovirových léčivých přípravků (NRTI, NNRTI, PI a INSTI) a aby ve výchozím stavu vzhledem k rezistenci, intoleranci, dostupnosti léčivých přípravků, kontraindikacím nebo jiným bezpečnostním rizikům připadaly v úvahu nejvýše 2 plně účinné antiretrovirové léčivé přípravky ze 4 tříd antiretrovirových léčivých přípravků.

Studie se skládala ze dvou kohort. Účastníci byli zařazeni do randomizované kohorty (kohorta 1, $n = 36$), pokud dosáhli poklesu HIV-1 RNA $< 0,5 \log_{10}$ v porovnání se screeningem. Účastníci byli zařazeni do nerandomizované kohorty (kohorta 2, $n = 36$), pokud dosáhli poklesu HIV-1 RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ v porovnání se screeningem, nebo poté, co kohorta 1 dosáhla plánované velikosti vzorku. Účastníkům bylo 1., 2. a 8. den podáváno 600 mg, 600 mg, resp. 300 mg lenakapaviru perorálně, a následně 927 mg subkutánně 15. den a 927 mg subkutánně každých 6 měsíců poté (viz bod 5.2).

Ve 14denním období funkční monoterapie byli účastníci v kohortě 1 randomizováni v poměru 2 : 1 zaslepeným způsobem, aby dostávali buď lenakapavir, nebo placebo, přičemž pokračovali ve svém selhávajícím léčebném režimu. Po období funkční monoterapie účastníci, kteří dostávali přípravek Sunlenca, pokračovali v léčbě přípravkem Sunlenca spolu s OBR; účastníci, kteří v tomto období dostávali placebo, začali dostávat přípravek Sunlenca spolu s OBR.

Většina účastníků v kohortě 1 byli muži (72 %), běloši (46 %) nebo černoši (46 %) ve věku od 24 do 71 let (průměr [SD]: 52 [11,2] let). Ve výchozím stavu byl medián virové nálože 4,5 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 2,33 až 5,40) a medián počtu CD4+ buněk byl 127 buněk/mm³ (rozmezí 6 až 827). Většina účastníků (53 %) neměla v rámci svého počátečního selhávajícího režimu žádnou plně účinnou látku.

Účastníci v kohortě 2 začali 1. den užívat přípravek Sunlenca a OBR.

Většina účastníků v kohortě 2 byli muži (78 %), běloši (36 %), černoši (31 %) nebo Asijci (33 %) ve věku od 23 do 78 let (průměr [SD]: 48 [13,7] let). Ve výchozím stavu byl medián virové nálože 4,5 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 1,28 až 5,70) a medián počtu CD4+ buněk byl 195 buněk/mm³ (rozmezí 3 až 1296). V kohortě 2 nemělo v rámci svého počátečního selhávajícího režimu 31 % účastníků žádnou plně účinnou látku, 42 % mělo 1 plně účinnou látku a 28 % mělo 2 nebo více plně účinných látek.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl účastníků v kohortě 1, kteří na konci období funkční monoterapie dosáhli snížení HIV-1 RNA o $\geq 0,5$ log₁₀ kopií/ml oproti výchozí hodnotě. Výsledky analýzy primárního cílového parametru prokázaly superioritu přípravku Sunlenca ve srovnání s placebem, jak je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4: Podíl účastníků, kteří dosáhli snížení virové nálože $\geq 0,5$ log₁₀ (kohorta 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Podíl účastníků, kteří dosáhli snížení virové nálože $\geq 0,5$ log₁₀	87,5 %	16,7 %
Rozdíl mezi léčbami (95 % CI); hodnota p	70,8 % (34,9 % až 90,0 %); p < 0,0001	

Výsledky ve 26., 52. a 156. týdnu jsou uvedeny v tabulce 5 a tabulce 6.

Tabulka 5: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a < 200 kopií/ml) v týdnu 26^a, 52^b a 156^c s přípravkem Sunlenca plus OBR ve studii CAPELLA (kohorta 1)

	Sunlenca plus OBR		
	Týden 26 n = 36	Týden 52 n = 36	Týden 156 n = 34^d
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	81 %	83 %	65 % ^e
HIV-1 RNA < 200 kopií/ml	89 %	86 %	68 % ^f
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^g	19 %	14 %	18 %
HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml^g	11 %	11 %	15 %
Žádná virologická data v období týdne 26, 52 nebo 156	0	3 %	18 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí^h	0	0	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodůⁱ a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml nebo < 200 kopií/ml	0	3 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec je nadále na studované léčbě	0	0	6 %

a Časový interval týdne 26 byl ode dne 184 do dne 232 (včetně).

b Časový interval týdne 52 byl ode dne 324 do dne 414 (včetně).

c Časový interval týdne 156 byl ode dne 1 052 do dne 1 142 (včetně).

d Dva účastníci, kteří dokončili studii CAPELLA před týdnem 156, nebyli do analýzy zahrnuti.

e Na základě analýzy „chybějící = vyloučený“ k imputaci chybějících hodnot mělo 82 % (23/28) účastníků hodnotu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 156.

f Na základě analýzy „chybějící = vyloučený“ k imputaci chybějících hodnot mělo 86 % (24/28) účastníků hodnotu HIV-1 RNA < 200 kopií/ml v týdnu 156.

g Zahrnuje účastníky, kteří měli ≥ 50 kopií/ml, resp. ≥ 200 kopií/ml v časovém intervalu týdne 26 nebo 52; účastníky, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, účastníky, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucímu účinku (AE), úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml, resp. ≥ 200 kopií/ml.

h Zahrnuje účastníky, kteří přerušili léčbu kvůli AE či úmrtí ve kterémkoli okamžiku ode dne 1 po celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

i Zahrnuje účastníky, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli AE, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Tabulka 6: Virologické výsledky (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) podle výchozích kovariátů v týdnu 26^a, 52^b a 156^c s přípravkem Sunlenca plus OBR ve studii CAPELLA (kohorta 1)

	Sunlenca plus OBR		
	Týden 26 n = 36	Týden 52 n = 36	Týden 156 n = 34
Výchozí plazmatická virová nálož (kopii/ml)			
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)	67 % (18/27)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)	57 % (4/7)
Výchozí CD4+ (buněk/mm³)			
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)	58 % (15/26)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)	88 % (7/8)
Výchozí profil rezistence k INSTI			
S rezistencí vůči INSTI	85 % (23/27)	81 % (22/27)	62 % (16/26)
Bez rezistence vůči INSTI	63 % (5/8)	88 % (7/8)	71 % (5/7)
Počet plně účinných ARV látek v OBR			
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)
Použití DTG a/nebo DRV v OBR			
S DTG a DRV	83 % (10/12)	83 % (10/12)	58 % (7/12)
S DTG, bez DRV	83 % (5/6)	83 % (5/6)	60 % (3/5)
Bez DTG, s DRV	78 % (7/9)	89 % (8/9)	67 % (6/9)
Bez DTG i DRV	78 % (7/9)	78 % (7/9)	75 % (6/8)

ARV = antiretrovirotikum; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibitor integrázy; OBR = optimalizovaný základní léčebný režim

a Časový interval týdne 26 byl ode dne 184 do dne 232 (včetně).

b Časový interval týdne 52 byl ode dne 324 do dne 414 (včetně).

c Časový interval týdne 156 byl ode dne 1 052 do dne 1 142 (včetně).

V kohortě 1 byla v týdnech 26, 52 a 156 průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu 81 buněk/mm³ (rozmezí: –101 až 522), 82 buněk/mm³ (rozmezí: –194 až 467) a 157 buněk/mm³ (rozmezí: –93 až 659).

V kohortě 2 v týdnech 26, 52 a 156 dosáhlo 81 % (29/36), 72 % (26/36), resp. 58 % (21/36) účastníků koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu byla 98 buněk/mm³ (rozmezí: –103 až 459), 113 buněk/mm³ (rozmezí: –124 až 405), resp. 173 buněk/mm³ (rozmezí: –168 až 455).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sunlenca u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice lenakapaviru (AUC_{tau} , C_{max} a C_{trough}) byly na základě populační farmakokinetické analýzy o 29 % až 84 % vyšší u silně předléčených účastníků infikovaných HIV-1 v porovnání s účastníky bez infekce HIV-1.

Absorpce

Perorální podání

Lenakapavir je absorbován po perorálním podání s maximálními plazmatickými koncentracemi přibližně 4 hodiny po podání přípravku Sunlenca. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání lenakapaviru je nízká (přibližně 6 až 10 %). Lenakapavir je substrát P-gp.

AUC, $C_{\max}$ a $T_{\max}$ lenakapaviru byly srovnatelné po podání jídla s nízkým obsahem tuku (~400 kcal, 25 % tuku) nebo s vysokým obsahem tuku (~1000 kcal, 50 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. Perorální lenakapavir lze podávat bez ohledu na jídlo.

Subkutánní podání

Lenakapavir je po subkutánním podání zcela absorbován. Vzhledem k pomalému uvolňování z místa subkutánního podání je absorpční profil subkutánně podaného lenakapaviru komplexní a maximální plazmatické koncentrace se objevují 84 dní po podání.

Farmakokinetické parametry

Simulované expozice lenakapaviru v ustáleném stavu po doporučeném dávkovacím režimu u silně předléčených účastníků s HIV jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Farmakokinetické parametry lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání

Parametr Průměr (%CV) ^a	Den 1 a den 2: 600 mg (perorálně), den 8: 300 mg (perorálně), den 15: 927 mg (s.c.)		
	Den 1 až den 15	Den 15 až konec 6. měsíce	Ustálený stav
$C_{\max}$ (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variační koeficient; s.c. = subkutánně

a Simulované expozice s využitím populační farmakokinetické analýzy.

Distribuce

Distribuční objem lenakapaviru v ustáleném stavu byl u silně předléčených účastníků s infekcí HIV-1 založen na základě populační farmakokinetické analýzy 976 litrů.

Lenakapavir se silně váže na plazmatické proteiny (přibližně z 99,8 % podle dat *in vivo*).

Biotransformace

Po jednorázové intravenózní dávce radioaktivně značeného lenakapaviru zdravým účastníkům bylo 76 % celkové radioaktivity získáno ze stolice a < 1 % z moči. V plazmě (69 %) a ve stolici (33 %) převažoval nezměněný lenakapavir. Metabolismus hrál při eliminaci lenakapaviru menší roli. Lenakapavir byl metabolizován prostřednictvím oxidace, N-dealkylace, hydrogenace, hydrolýzy amidů, glukuronidace, konjugace s hexózou, konjugace s pentózou a konjugace s glutathionem; především prostřednictvím CYP3A a UGT1A1. Žádný jednotlivý cirkulující metabolit nepředstavoval > 10 % plazmatické expozice související s léčivem.

Eliminace

Medián poločasu po perorálním a subkutánním podání se pohyboval od 10 do 12 dnů, respektive od 8 do 12 týdnů. Clearance lenakapaviru u silně předléčených účastníků s infekcí HIV-1 na základě populační farmakokinetické analýzy byla 3,62 l/h.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lenakapaviru po perorálním podání jednorázové dávky je nelineární a méně než úměrná dávce v celém rozmezí dávky 50 až 1 800 mg.

Farmakokinetika lenakapaviru po subkutánní injekci jednorázové dávky (309 mg/ml) je úměrná dávce v celém rozmezí dávky 309 až 927 mg.

Další zvláštní populace pacientů

Věk, pohlaví a rasa

Populační farmakokinetické (FK) analýzy s využitím údajů ze studií u dospělých včetně omezeného počtu starších účastníků ($n = 5$; ≥ 65 až 78 let) neodhalily žádné klinicky významné rozdíly v expozici lenakapaviru v závislosti na věku, pohlaví, rase/etnicitě nebo tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciální studii fáze 1 u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha). Průměrné expozice lenakapaviru (celkového a volného) byly u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) 1,47 až 2,84krát, resp. 2,61 až 5,03krát vyšší pro AUC_{inf} a C_{max} , ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater. Toto zvýšení však není považováno za klinicky významné na základě reakce na expozici lenakapaviru. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla zkoumána u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciální studii u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Expozice lenakapaviru byla u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s účastníky s normální funkcí ledvin zvýšená (84 %, resp. 162 % pro AUC_{inf} a C_{max}); toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla studována u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, včetně pacientů na dialýze (viz bod 4.2). Vzhledem k tomu, že lenakapavir je přibližně z 99,8 % vázán na proteiny, neočekává se, že by dialýza změnila expozici lenakapaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lenakapavir nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Lenakapavir nevykazoval kancerogenní účinky v 6měsíční studii na transgenních myších rasH2 při dávkách až 300 mg/kg/dávku každých 13 týdnů, což mělo za následek přibližně 60krát vyšší expozice než expozice u lidí při doporučené dávce u člověka (recommended human dose, RHD).

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů se u zvířat, kterým byla podávána dávka 927 mg/kg jednou za 13 týdnů, vyskytly primární subkutánní sarkomy vyvolané léčbou lenakapavirem spojené s fibrózou a zánětem v místě vpichu injekce. U 11/110 zvířat se sarkomy manifestovaly při vysoké dávce, kdy každé zvíře mělo až 16 míst vpichu injekce – to odpovídá incidenci < 1 % z celkového počtu míst vpichu injekce u všech zvířat při vysoké dávce. Koncentrace léčiva v depotech v místě vpichu injekce je obtížné určit, ale systémově odpovídá dávka 927 mg/kg 44násobku expozice u lidí při RHD. Na úrovni, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), dávka 309 mg/kg odpovídá 25násobku expozice u lidí při RHD. Potkani jsou náchylní k tvorbě sarkomů v místě vpichu subkutánní injekce, avšak klinický význam nelze vyloučit s ohledem na dlouhou dobu trvání depozitu léčiva u lidí. Nebyla zaznamenána žádná neoplazmata spojená se systémovou expozicí lenakapaviru při jakékoli dávce.

U potomků samic potkanů a králíků léčených v období březosti lenakapavirem se neobjevily žádné toxikologicky významné účinky na cílové parametry vývoje.

U potkanů nebyla samčí ani samičí fertilita ovlivněna při expozicích lenakapaviru až 8krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD. U potkanů a králíků nebyl embryofetální vývoj ovlivněn při expozicích až 21krát, resp. 172krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD. U potkanů nebyl pre- a postnatální vývoj ovlivněn při expozicích až 7krát vyšších, než je expozice u lidí při RHD.

V prenatální a postnatální vývojové studii byl pozorován přenos lenakapaviru z matky na novorozená mláďata potkanů, ale není známo, zda k přenosu došlo placentou nebo mateřským mlékem; proto není známo, zda lenakapavir může přecházet do placenty nebo být vylučován do mateřského mléka u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Kopovidon
Magnesium-stearát (E 572)
Poloxamer

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Sunlenca jsou baleny v průhledných dětských bezpečnostních blistrech z PVC/Al/papíru. Blistr je zabalen společně se silikagelovým vysoušedlem v pružném laminovaném váčku. Velikost balení: 5 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1671/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sunlenca 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 463,5 mg lenakapaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje makrogol (E 1521) a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 jednodávkové injekční lahvičky
2 adaptéry na injekční lahvičku
2 injekční stříkačky
2 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1671/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sunlenca 464 mg injekční roztok
lenakapavir
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTA V BALENÍ – pouze pro zdravotnické pracovníky
NÁVOD K POUŽITÍ (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sunlenca 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

463,5 mg/1,5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

INJEKČNÍ LAHVIČKA 2x



ADAPTÉR NA INJEKČNÍ LAHVIČKU 2x



INJEKČNÍ STŘÍKAČKA 2x



INJEKČNÍ JEHLA 22G, 13 mm 2x



POZNÁMKA: Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro zdravotnické pracovníky
NÁVOD K POUŽITÍ

POZOR!

- Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **DVĚ injekce o objemu 1,5 ml**
- Je nezbytné použít **ADAPTÉR NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

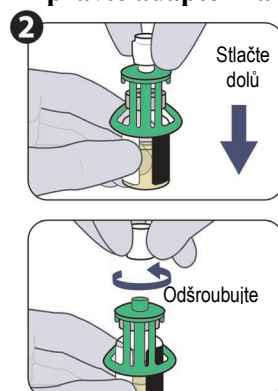
Zkontrolujte, zda:

- Injekční lahvička a připravená injekční stříkačka obsahují **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**
- Obsah **není poškozen**
- Nevypřela **doba použitelnosti přípravku**

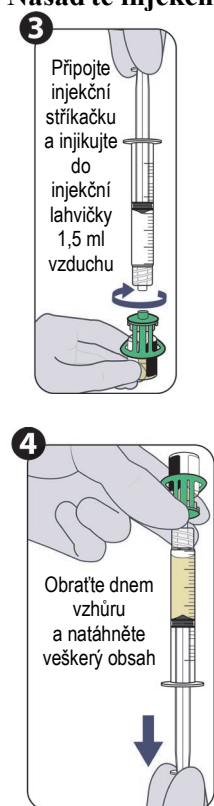
Připravte injekční lahvičku



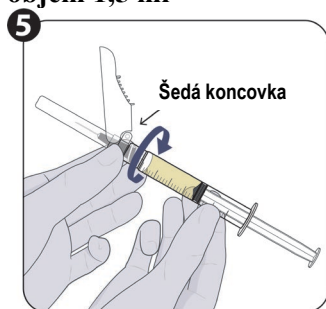
Připravte adaptér na injekční lahvičku



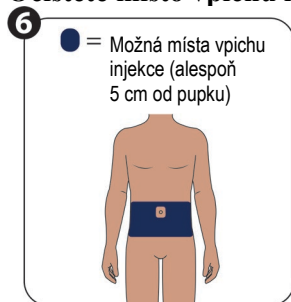
Nasad'te injekční stříkačku a naplňte ji



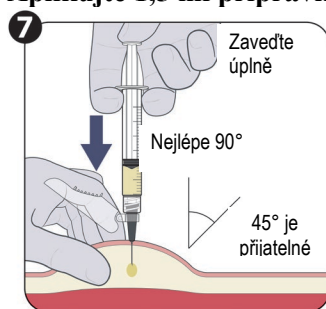
Nasadte injekční jehlu 22G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml



Očistěte místo vpichu injekce na břiše pacienta



Aplikujte 1,5 ml přípravku Sunlenca subkutánní injekcí



Aplikujte 2. injekci



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA A VÁČEK (POTAHOVANÁ TABLETA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sunlenca 300 mg potahované tablety
lenacapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lenacapavirum natricum v množství odpovídajícím lenacapavirum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

5 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Obal roztrhněte nebo rozstříhněte pomocí nůžek v místě tečkované čáry. [Pouze váček]

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1671/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sunlenca [Pouze krabička]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze krabička]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN
[Pouze krabička]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (blistry s 5 tabletami)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sunlenca 300 mg potahované tablety
lenakapavir

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Den 1 Užíjte dvě tablety
Datum: / /
Den 2 Užíjte dvě tablety
Datum: / /
Den 8 Užíjte jednu tabletu
Datum: / /

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sunlenca 464 mg injekční roztok lenakapavir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sunlenca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Sunlenca podán
3. Jak Vám bude přípravek Sunlenca podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sunlenca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sunlenca a k čemu se používá

Přípravek Sunlenca obsahuje léčivou látku lenakapavir. Jedná se o antiretrovirový přípravek známý také jako inhibitor kapsidy.

Přípravek Sunlenca je dlouhodobě působící lék a **používá se v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky** k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti typu 1 (HIV), který způsobuje syndrom získané imunodeficiencie (AIDS).

Používá se k léčbě infekce HIV u dospělých s omezenými možnostmi léčby (například pokud jiné antiretrovirové léky nejsou dostatečně účinné nebo nejsou vhodné).

Léčba přípravkem Sunlenca v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší funkce Vašeho imunitního systému (přirozené obrany těla) a sníží se riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Sunlenca podán

Přípravek Sunlenca Vám nebude podán:

- jestliže jste alergický(á) na lenakapavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže v současné době užíváte některé z následujících léků:
 - **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
 - **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ **Ihned informujte svého lékaře**, pokud se domníváte, že pro Vás platí výše uvedené; přípravek Sunlenca Vám nebude podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Sunlenca se poraďte se svým lékařem.

- **Pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné onemocnění jater nebo pokud testy prokázaly, že máte problémy s játry, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.** Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás bude léčit přípravkem Sunlenca.

Při podání přípravku Sunlenca

Jakmile Vám bude podán přípravek Sunlenca, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce.**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtěte bod 4 *Možné nežádoucí účinky*.

- **Reakce v místě vpichu injekce přípravku Sunlenca**

→ V místě vpichu injekce se může objevit ztvrdlá tkáň nebo bulka. V některých případech tyto útvary přetrvávají déle než rok a v některých případech nemusí zmizet vůbec. Pokud reakce neodezní do příští injekce, upozorněte na to lékaře. Více informací viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*.

Pravidelné návštěvy jsou důležité

Je důležité, abyste **docházel(a) na plánované návštěvy** k podání injekce přípravku Sunlenca, aby byla infekce HIV kontrolována a aby se Vaše onemocnění nezhoršovalo. Pokud uvažujete o ukončení léčby, poraďte se se svým lékařem. Pokud dostanete injekci přípravku Sunlenca opožděně nebo pokud léčbu přípravkem Sunlenca ukončíte, budete potřebovat jiné léky k léčbě infekce HIV a ke snížení rizika vývoje virové rezistence.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro děti a dospívající mladší 18 let. Použití přípravku Sunlenca u pacientů mladších 18 let nebylo dosud zkoumáno, není tedy známo, jak bezpečný a účinný je tento léčivý přípravek v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Sunlenca

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Sunlenca a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. To může způsobit, že přípravek Sunlenca nebo jiné léčivé přípravky nebudou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování nebo bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Sunlenca:

- **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
- **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů,
- **třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ Pokud užíváte některý z těchto léků, **ihned informujte svého lékaře a nenechte si aplikovat injekce přípravku Sunlenca.**

Informujte svého lékaře, zejména jestliže užíváte:

- antibiotika, která obsahují:
 - rifabutin
- antikonvulziva používaná k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů, která obsahují:
 - oxkarbazepin nebo fenobarbital
- léky používané k léčbě infekce HIV, které obsahují:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir nebo etravirin
- léky používané k léčbě migrenózní bolesti hlavy, které obsahují:
 - dihydroergotamin nebo ergotamin
- lék používaný k léčbě impotence a plicní hypertenze, který obsahuje:
 - sildenafil nebo tadalafil
- lék používaný k léčbě impotence, který obsahuje:
 - vardenafil
- kortikosteroidy (známé také jako „steroidy“) užívané perorálně nebo podávané v injekcích, používané k léčbě alergií, zánětlivých střevních onemocnění a dalších různých onemocnění s výskytem zánětů ve Vašem těle, které obsahují:
 - dexamethason nebo hydrokortison/kortison
- léky používané ke snížení hladiny cholesterolu, které obsahují:
 - lovastatin nebo simvastatin
- antiarytmika používaná k léčbě problémů se srdcem, která obsahují:
 - digoxin
- léky používané ke zlepšení spánku, které obsahují:
 - midazolam nebo triazolam
- antikoagulancia používaná k prevenci a léčbě krevních sraženin, která obsahují:
 - rivaroxaban, dabigatran nebo edoxaban

→ **Informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Sunlenca užíváte kterýkoli z těchto léků** nebo začínáte užívat kterýkoli z těchto léků. Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Přípravek Sunlenca je dlouhodobě působící lék. Pokud se po dohodě se svým lékařem rozhodnete léčbu ukončit nebo přejít na jiný lék, měl(a) byste vědět, že nízké hladiny lenakapaviru (léčivá látka přípravku Sunlenca) mohou zůstat ve Vašem těle po mnoho měsíců po poslední injekci. Tyto nízké zbytkové hladiny by neměly ovlivnit ostatní antiretrovirové přípravky, které poté užíváte k léčbě infekce HIV. Některé jiné léky však mohou být ovlivněny nízkými hladinami lenakapaviru ve Vašem těle, pokud je užijete do 9 měsíců po poslední injekci přípravku Sunlenca. Ohledně toho, zda tyto léky můžete bezpečně užívat po ukončení léčby přípravkem Sunlenca, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Z preventivních důvodů je třeba se během těhotenství vyhnout léčbě přípravkem Sunlenca, pokud Vám lékař nedoporučí jinak.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Sunlenca nějakým způsobem ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Sunlenca obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak Vám bude přípravek Sunlenca podáván

Přípravek Sunlenca se **používá v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky** k léčbě infekce HIV. Lékař Vám poradí, které další léky musíte užívat k léčbě infekce HIV a kdy je musíte užívat.

Léčba přípravkem Sunlenca začíná tabletami užívanými ústy a pokračuje injekcemi podávanými lékařem nebo zdravotní sestrou, jak je uvedeno níže.

Před užitím tablet se porad'te se svým lékařem. Řekne Vám, kdy máte zahájit užívání tablet a na kdy bude naplánována Vaše návštěva k podání prvních injekcí.

1. den léčby:

- Dvě tablety určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.

2. den léčby:

- Dvě tablety určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.

8. den léčby:

- Jedna tableta určená k podání ústy. Lze ji užít s jídlem i bez jídla.

15. den léčby:

- Dvě injekce do břicha, které Vám aplikuje lékař nebo zdravotní sestra současně.

Každých 6 měsíců:

- Dvě injekce do břicha, které Vám aplikuje současně lékař nebo zdravotní sestra.

Pokud Vám bylo podáno injekčně příliš mnoho přípravku Sunlenca

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže je nepravděpodobné, že by Vám byla podána příliš velká dávka. Máte-li obavy, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud vynecháte injekci přípravku Sunlenca

- Je důležité, abyste **každých 6 měsíců chodil(a) na plánované návštěvy** a dostával(a) injekce přípravku Sunlenca. Díky tomu bude Vaše infekce HIV pod kontrolou a Vaše onemocnění se nebude zhoršovat.
- Pokud se domníváte, že se nebudete moci dostavit na návštěvu s podáním injekcí, zavolejte co nejdříve svému lékaři a porad'te se o možnostech léčby.

Pokud tablety vynecháte nebo vyzvrácíte, přečtěte si příbalovou informaci k tabletám přípravku Sunlenca.

Jestliže jste ukončil(a) podávání přípravku Sunlenca

Neukončujte podávání přípravku Sunlenca, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Pokračujte v aplikaci injekcí Sunlenca tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Ukončení léčby přípravkem Sunlenca může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu HIV.

→ Jestliže chcete ukončit podávání injekce přípravku Sunlenca, informujte o tom svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stadiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které mohly být přítomny i bez zřetelných příznaků.
- **Autoimunitní poruchy,** při nichž imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň, se mohou také objevit poté, co začnete používat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní poruchy se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu,
 - bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ Jestliže zaznamenáte tyto nebo jakékoli jiné známky a příznaky zánětu nebo infekce, **ihned informujte svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- **Reakce v místě vpichu injekce přípravku Sunlenca**
Mezi příznaky může patřit:
 - bolest a nepříjemné pocity,
 - ztvrdlá tkáň nebo bulka, jejíž vymizení může trvat déle než odeznění ostatních reakcí v místě vpichu injekce nebo která nemusí vymizet vůbec,
 - zánětlivá reakce, jako je zarudnutí, svědění a otok,
 - otevřená rána na kůži.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- **Pocit na zvracení**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.** Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sunlenca uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sunlenca obsahuje

Léčivou látkou je lenakapavir. Jedna injekční lahvička přípravku Sunlenca k jednomu použití obsahuje 463,5 mg lenakapaviru.

Dalšími složkami jsou:

makrogol (E 1521), voda pro injekci.

Jak přípravek Sunlenca vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční roztok přípravku Sunlenca je čirý, žlutý až hnědý roztok bez viditelných částic. Přípravek Sunlenca se dodává ve dvou skleněných injekčních lahvičkách, jedna obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku. Tyto injekční lahvičky jsou součástí dávkovací sady, která dále obsahuje 2 adaptéry na injekční lahvičku (pomůcka, s jejíž pomocí může Váš lékař nebo zdravotní sestra natáhnout přípravek Sunlenca z injekční lahvičky), 2 jednorázové injekční stříkačky a 2 injekční jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

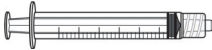
Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití – Sunlenca 464 mg injekční roztok

Vaše balení obsahuje

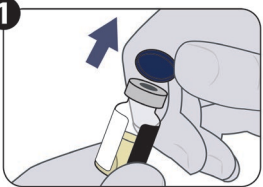
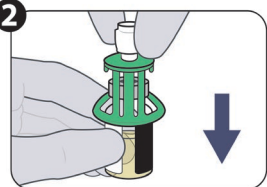
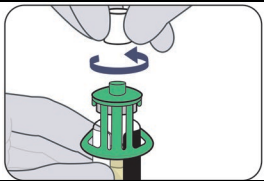
2x injekční lahvička	
2x adaptér na injekční lahvičku	
2x injekční stříkačka	
2x injekční jehla 22G, 13 mm	

Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

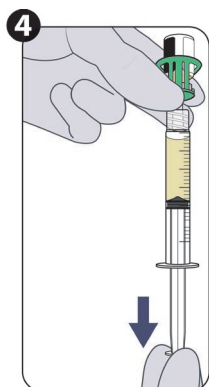
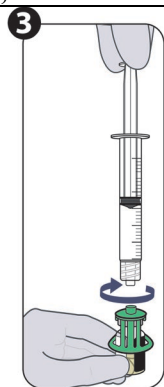
Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **dvě injekce o objemu 1,5 ml**. Je nezbytné použít **adaptér na injekční lahvičku**.

Zkontrolujte, zda:

- Injekční lahvička a připravená injekční stříkačka obsahují **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**.
- Obsah **není poškozen**.
- Nevypřela **doba použitelnosti přípravku**.

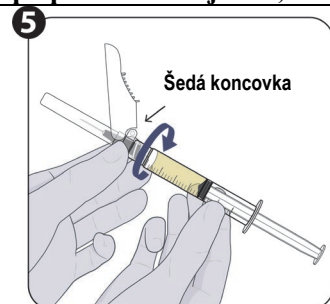
1. Připravte injekční lahvičku	
	Sejměte uzávěr.
	Očistěte zátku injekční lahvičky polštářkem napuštěným alkoholem.
2. Nasad'te adaptér na injekční lahvičku	
	Stlačte dolů.
	Odšroubujte.

3., 4. Nasad'te injekční stříkačku a naplňte ji



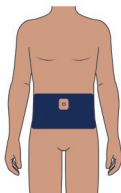
- Nasad'te injekční stříkačku a injikujte do injekční lahvičky 1,5 ml vzduchu.
- Obrat'te lahvičku dnem vzhůru a natáhněte veškerý obsah.

5. Nasad'te injekční jehlu 22G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml



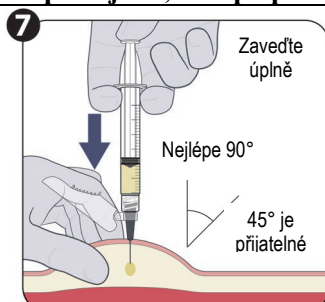
6. Očistěte místo vpichu injekce na břicho pacienta

- = Možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku)



Možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku)

7. Aplikujte 1,5 ml přípravku Sunlenca subkutánní injekcí



8. Aplikujte 2. injekci

8

Opakujte kroky
pro 2. injekci
alespoň 5 cm od
místa první
injekce

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sunlenca 300 mg potahované tablety lenakapavir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sunlenca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sunlenca užívat
3. Jak se přípravek Sunlenca užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sunlenca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sunlenca a k čemu se používá

Přípravek Sunlenca obsahuje léčivou látku lenakapavir. Jedná se o antiretrovirový přípravek známý také jako inhibitor kapsidy.

Léčba přípravkem Sunlenca **se používá v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky** k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti typu 1 (HIV), který způsobuje syndrom získané imunodeficiency (AIDS).

Používá se k léčbě infekce HIV u dospělých s omezenými možnostmi léčby (například pokud jiné antiretrovirové léky nejsou dostatečně účinné nebo nejsou vhodné).

Léčba přípravkem Sunlenca v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší funkce Vašeho imunitního systému (přirozené obrany těla) a sníží se riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

Váš lékař Vám doporučí, abyste užil(a) tablety přípravku Sunlenca dříve, než Vám budou poprvé podány injekce přípravku Sunlenca.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sunlenca užívat

Neužívejte přípravek Sunlenca:

- jestliže jste alergický(á) na lenakapavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže v současné době užíváte některé z následujících léků:

- **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
- **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
- **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ **Neužívejte přípravek Sunlenca a ihned informujte svého lékaře**, pokud se domníváte, že pro Vás platí výše uvedené.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Sunlenca se porad'te se svým lékařem.

- **Pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné onemocnění jater nebo pokud testy prokázaly, že máte problémy s játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.** Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás bude léčit přípravkem Sunlenca.

Při užívání přípravku Sunlenca

Jakmile začnete užívat přípravek Sunlenca, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce.**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtete bod 4 *Možné nežádoucí účinky*.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro děti a dospívající mladší 18 let. Použití přípravku Sunlenca u osob mladších 18 let nebylo dosud zkoumáno, není tedy známo, jak bezpečný a účinný je tento léčivý přípravek v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Sunlenca

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Sunlenca a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. To může způsobit, že přípravek Sunlenca nebo jiné léčivé přípravky nebudou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování nebo bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Sunlenca:

- **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
- **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů,
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ **Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, neužívejte přípravek Sunlenca a ihned informujte svého lékaře.**

Informujte svého lékaře, zejména jestliže užíváte:

- antibiotika, která obsahují:
 - rifabutin
- antikonvulziva používaná k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů, která obsahují:
 - oxkarbazepin nebo fenobarbital

- léky používané k léčbě infekce HIV, které obsahují:
 - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir nebo etravirin
- léky používané k léčbě migrenózní bolesti hlavy, které obsahují:
 - dihydroergotamin nebo ergotamin
- lék používaný k léčbě impotence a plicní hypertenze, který obsahuje:
 - sildenafil nebo tadalafil
- lék používaný k léčbě impotence, který obsahuje:
 - vardenafil
- kortikosteroidy (známé také jako „steroidy“) užívané perorálně nebo podávané v injekcích, používané k léčbě alergií, zánětlivých střevních onemocnění a dalších různých onemocnění s výskytem zánětů ve Vašem těle, které obsahují:
 - dexamethason nebo hydrokortison/kortison
- léky používané ke snížení hladiny cholesterolu, které obsahují:
 - lovastatin nebo simvastatin
- antiarytmika používaná k léčbě problémů se srdcem, která obsahují:
 - digoxin
- léky používané ke zlepšení spánku, které obsahují:
 - midazolam nebo triazolam
- antikoagulancia používaná k prevenci a léčbě krevních sraženin, která obsahují:
 - rivaroxaban, dabigatran nebo edoxaban

→ **Informujte svého lékaře, pokud** během léčby přípravkem Sunlenca **užíváte kterýkoli z těchto léků** nebo začínáte užívat kterýkoli z těchto léků. Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Z preventivních důvodů je třeba se během těhotenství vyhnout léčbě přípravkem Sunlenca, pokud Vám lékař nedoporučí jinak.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve se svým lékařem**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Sunlenca nějakým způsobem ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Sunlenca obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Sunlenca užívá

Přípravek Sunlenca se **používá v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky** k léčbě infekce HIV. Lékař Vám poradí, které další léky musíte užívat k léčbě infekce HIV a kdy je musíte užívat.

Léčba přípravkem Sunlenca začíná tabletami užívanými ústy a pokračuje injekcemi podávanými lékařem nebo zdravotní sestrou, jak je uvedeno níže.

Před užitím tablet se poraďte se svým lékařem. Řekne Vám, kdy máte zahájit užívání tablet a na kdy bude naplánována Vaše návštěva k podání prvních injekcí.

1. den léčby:

- Dvě tablety určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.

2. den léčby:

- Dvě tablety určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.

8. den léčby:

- Jedna tableta určená k podání ústy. Lze ji užít s jídlem i bez jídla.

15. den léčby:

- Dvě injekce do břicha, které Vám aplikuje lékař nebo zdravotní sestra současně.

Každých 6 měsíců:

- Dvě injekce do břicha, které Vám aplikuje současně lékař nebo zdravotní sestra.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sunlenca, než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka a požádejte o radu. Pokud užijete větší než doporučenou dávku přípravku Sunlenca, může se zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku tablet přípravku Sunlenca.

Jestliže jste zapomněl(a) užít tablety, ihned se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže zvracíte do 3 hodin po užití tablet přípravku Sunlenca, ihned se obraťte na svého lékaře a užijte další dvě tablety. Zvracíte-li za více než 3 hodiny po užití přípravku Sunlenca, není potřeba užívat další tablety až do doby, kdy máte užít své další pravidelné tablety nebo dostat injekci.

Pokud vynecháte injekci přípravku Sunlenca

- Je důležité, abyste **každých 6 měsíců chodil(a) na plánované návštěvy** a dostával(a) injekce přípravku Sunlenca. Díky tomu bude Vaše infekce HIV pod kontrolou a Vaše onemocnění se nebude zhoršovat.
- Pokud se domníváte, že se nebudete moci dostavit na návštěvu s podáním injekcí, zavolejte co nejdříve svému lékaři a poradte se o možnostech léčby.

Nepřestávejte užívat přípravek Sunlenca

Nepřestávejte užívat tablety přípravku Sunlenca, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Sunlenca může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu HIV.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stadiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi celého organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.

- **Autoimunitní poruchy**, při nichž imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň, se mohou také objevit poté, co začnete používat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní poruchy se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu,
 - bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ Jestliže zaznamenáte tyto nebo jakékoli jiné známky a příznaky zánětu nebo infekce, **ihned informujte svého lékaře.**

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů)

- **Pocit na zvracení**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sunlenca uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sunlenca obsahuje

Léčivou látkou je lenakapavir. Jedna tableta obsahuje sodnou sůl lenakapaviru. v množství odpovídajícím 300 mg lenakapaviru.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety

Mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelosy (E 468), kopovidon, magnesium-stearát (E 572), poloxamer (viz bod 2 *Přípravek Sunlenca obsahuje sodík*).

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Sunlenca vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Sunlenca jsou béžové potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „62L“. Přípravek Sunlenca se dodává v blistru o 5 tabletách s blistrovou kartou. Blistr je vložen do fóliového váčku. Fóliový váček obsahuje silikagelové vysoušedlo, které musí být uchováváno ve fóliovém váčku, protože pomáhá chránit tablety. Silikagel je obsažen v samostatném váčku nebo nádobce a není určen k vnitřnímu užití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.