

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunlenca 464 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 463,5 mg:aa lenakapaviiria (lenacapavir), 1,5 ml:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioeste).
Kirkas kellertävä tai ruskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sunlenca-injektioneste on tarkoitettu monilääkeresistentin HIV-1-infektion hoitoon yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa aikuisille, joille ei voida laatia muuta suppressiivista antiviraalista hoito-ohjelmaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Terveystieteiden ammattilainen antaa jokaisen injektion.

Ennen lenakapaviirihoidon aloittamista terveystieteiden ammattilaisen täytyy huolellisesti valita potilaat, jotka sitoutuvat vaadittuun injektioaikatauluun, ja kertoa potilaille aikataulun mukaisten lääkkeenantokäyntien toteutumisen tärkeydestä. Tämä auttaa ylläpitämään virusten suppressiota ja pienentämään viruksen uudelleenaktivoitumisen ja unohtuneisiin annoksiin liittyvän mahdollisen resistenssin kehittymisen riskiä. Lisäksi terveystieteiden ammattilaisen täytyy kertoa potilaalle optimaalisen taustahoidon noudattamisen tärkeydestä, jotta voidaan edelleen pienentää viruksen uudelleenaktivoitumisen ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskiä.

Jos Sunlenca-hoito lopetetaan, on välttämätöntä aloittaa vaihtoehtoinen, täysin suppressiivinen antiretroviraalinen hoito-ohjelma, jos mahdollista, viimeistään 28 viikon kuluttua viimeisen Sunlenca-injektion antamisesta (ks. kohta 4.4).

Annostus

Hoidon aloittaminen

Hoidon ensimmäisenä ja toisena päivänä Sunlenca-valmisteen suositeltu annos on 600 mg vuorokaudessa suun kautta. Hoidon kahdeksantena päivänä suositeltu annos on 300 mg suun kautta. Sen jälkeen, hoidon 15. päivänä, suositeltu annos on 927 mg ihonalaisena injektiona.

Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. Sunlenca-tablettien valmisteyhteenveto).

Ylläpitohoito

Suosittelun annos on 927 mg Sunlenca-valmistetta ihonalaisena injektiona 6 kuukauden (26 viikon) välein viimeisimmästä injektioista laskien (+/- 2 viikkoa).

Taulukko 1: Suositeltu hoito-ohjelma Sunlenca-valmisteella: aloitus- ja ylläpitoannostus

Hoitoaika	
Sunlenca-valmisteen annos: aloitus	
Päivä 1	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 2	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 8	300 mg suun kautta (1 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 15	927 mg ihonalaisena injektiona (2 kpl 1,5 ml:n injektioita ^a)
Sunlenca-valmisteen annos: ylläpito	
6 kuukauden (26 viikon) välein ^b +/- 2 viikkoa	927 mg ihonalaisena injektiona (2 kpl 1,5 ml:n injektioita ^a)

a Kaksi injektioita eri paikkoihin vatsan alueelle annettuna.

b Viimeisimmän injektion päivästä laskien.

Unohtunut annos

Jos ylläpitoaiheen aikana on kulunut yli 28 viikkoa viimeisimmästä injektioista ja jos on kliinisesti aiheellista jatkaa Sunlenca-hoitoa, annostusohjelma pitää aloittaa uudelleen päivästä 1 (katso taulukko 1).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] ≥ 15 ml/min). Sunlenca-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (joiden CrCl on < 15 ml/min tai jotka ovat munuaishoidossa) (ks. kohta 5.2), joten Sunlenca-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Sunlenca-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2), joten Sunlenca-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Pediatriset potilaat

Sunlenca-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle.

Sunlenca-injektiot saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen. Injektiot on annettava ihon alle vatsan alueelle (kaksi injektioita eri kohtiin) (ks. kohta 6.6). Sunlenca-injektioita EI saa antaa ihon

sisään (ks. kohta 4.4). Katso ohjeet valmistelusta ja antamisesta pakkausselosteen kohdasta ”Käyttöohjeet”. ”Käyttöohjeet”-kortti on saatavilla myös injektiopakkauksessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusoiden käyttö, kuten:

- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

(ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon lopettamisen jälkeen kehittyvän resistenssin riski

Jos Sunlenca-hoito lopetetaan, viruksen resistenssin kehittymisriskin minimoimiseksi on välttämätöntä aloittaa vaihtoehtoinen, täysin suppressiivinen antiretroviraalinen hoito-ohjelma, jos mahdollista, viimeistään 28 viikon kuluttua viimeisen Sunlenca-injektion antamisesta.

Jos epäillään virologista epäonnistumista, on aloitettava vaihtoehtoinen hoito-ohjelma, jos mahdollista.

Muiden lääkevalmisteiden käyttö lenakapaviirihoidon lopettamisen jälkeen

Jos Sunlenca-valmisteen käyttö lopetetaan, lenakapaviiria saattaa jäädä jäännöspitoisuuksina potilaiden verenkiertoon pitkäksi aikaa. Nämä pitoisuudet voivat vaikuttaa altistukseen muille lääkevalmisteille (herkille CYP3A:n substraateille), joilla on aloitettu hoito 9 kuukauden kuluessa viimeisestä ihonalaisesta Sunlenca-injektioista (ks. kohta 4.5). Näiden pitoisuuksien ei odoteta vaikuttavan altistuksiin muille retroviruslääkkeille, joiden käyttö on aloitettu Sunlenca-hoidon lopettamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunivajavuus antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART-hoitoa) aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomalle tai residuaaliselle opportunististen patogeeneiden aiheuttamalle infektiolle, mikä voi johtaa vakaviin kliinisiin tiloihin tai oireiden pahenemiseen. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Huomionarvoisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktiot ohjeiden vastaisen annon yhteydessä

Ohjeiden vastaiseen antoon (ihonsisäinen injektio) on liittynyt vakavia pistoskohdan reaktioita, mukaan lukien nekroosi ja haavauma. Sunlenca-injektiot saa antaa vain ihon alle (ks. kohta 4.2).

Hitaasti häviävät tai korjaantumattomat pistoskohdan kyhmyt ja induraatiot

Sunlenca-valmisteen anto voi johtaa paikallisiin pistoskohdan reaktioihin, kyhmyt ja induraatiot mukaan lukien. Terveystieteiden ammattilaisen on kerrottava potilaille, että pistoskohdan kyhmyt ja induraatiot voivat kestää pidempään kuin muut pistoskohdan reaktiot ja että ne eivät välttämättä häviä. CAPELLA-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ensimmäisiin Sunlenca-injektioihin liittyneet kyhmyt eivät

olleet hävinneet 10 %:lla osallistujista, kun seuranta-ajan mediaani oli 554 päivää; sen sijaan kaikki induraatiot olivat hävinneet (ks. kohta 4.8). Mekanismia, jonka vuoksi pistoskohdan kyhmyt säilyivät pitkään joillakin osallistujilla, ei täysin ymmärretä, mutta se saattaa liittyä lääkeaineen varastoitumiseen ihon alle ja tähän liittyvään vierasesinevasteeseen pistoskohdassa. Korjaantumattomia pistoskohdan reaktioita on seurattava kliinisesti.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on kerrottava, että Sunlenca-valmiste tai mikään muu retroviruslääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita. Sen vuoksi HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n tai P-gp:n keskivahvoja indusioijia (esim. efavirensi), ei suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjiä, kuten atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenakapaviirin farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n substraatti. CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaat indusioijat, kuten rifampisiini, saattavat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Keskivahvat CYP3A:n ja P-gp:n indusioijat, kuten efavirensi, voivat myös pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjät, kuten atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä, saattavat suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat CYP3A4-estäjät yksinään (esim. vorikonatsoli) tai voimakkaat sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjät yhdessä (esim. kobisistaatti) eivät suureenna lenakapaviirialtistusta kliinisesti merkittävästi.

Lenakapaviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on keskivahva CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä. Varovaisuutta on noudatettava, jos Sunlenca-valmistetta annetaan samanaikaisesti sellaisen herkän CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi. Lenakapaviiri ei ole kliinisesti merkittävä BCRP:n estäjä eikä estä OATP:tä.

Taulukko 2: Sunlenca-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca-valmisteen kanssa koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini ^{a,b,c} (600 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lenakapaviirin samanaikainen käyttö rifabutiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali	Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Vaihtoehtoisia kouristuslääkkeitä on harkittava.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Atatsanaviiri/kobisistaatti ^{b,d,e} (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi ^{b,d,f} (600 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etraviriini Nevirapiini Tipranaviiri/ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etraviriinin, nevirapiinin tai tipranaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	
Kobisistaatti ^{b,d,g} (150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca-valmisteen kanssa koskeva suositus
Darunaviiri/kobisistaatti ^{b,d,h} (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen ritonaviirin käyttö saattaa suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
Tenofoviirialafenamidi ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofoviiri ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä tenofoviirialafenamidiannoksen muuttamista.
ERGOTJOHDANNAISET		
Dihydroergotamiini Ergotamiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa lenakapaviirin pitoisuutta plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava, kun dihydroergotamiinia tai ergotamiinia annetaan samanaikaisesti Sunlenca-valmisteen kanssa.
FOSFODIESTERAASI-5:N (PDE-5:N) ESTÄJÄT		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa.	PDE-5:n estäjien käyttö keuhkoverenpainetaudin hoidossa: Samanaikaista käyttöä tadalafilin kanssa ei suositella. PDE-5:n estäjien käyttö erektiohäiriön hoidossa: Sildenafil: suositellaan 25 mg:n aloitusannosta. Vardenafiili: enintään 5 mg 24 tunnin aikana. Tadalafil: - Käyttö tarvittaessa: enintään 10 mg 72 tunnin välein - Käyttö kerran vuorokaudessa: annos enintään 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDIT (systeemiset)		
Kortisoni/hydrokortisoni Deksametasoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö systeemisen deksametasonin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikainen Sunlenca-valmisteen käyttö kortikosteroidien kanssa, joiden altistus suurenee merkittävästi CYP3A:n estäjiä käytettäessä, voi suurentaa Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaislaman riskiä. Aloita pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta seuraten. Varovaisuutta on noudatettava, kun systeemistä deksametasonia annetaan samanaikaisesti Sunlenca-valmisteen kanssa, etenkin pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Vaihtoa toiseen kortikosteroidiin on harkittava.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca-valmisteen kanssa koskeva suositus
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Aloita lovastatiini- ja simvastatiinihoito pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta (esim. myopatian varalta) seuraten.
Atorvastatiini		Samanaikainen käyttö ei edellytä atorvastatiiniannoksen muuttamista.
Pitavastatiini ^{d,i,l} (2 mg:n kerta-annos; samaan aikaan tai 3 päivää lenakapaviirin jälkeen)	Pitavastatiini: AUC:↔ C _{max} :↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä pitavastatiini- tai rosuvastatiiniannoksen muuttamista.
Rosuvastatiini ^{d,i,m} (5 mg:n kerta-annos)	Rosuvastatiini: AUC:↑ 31 % C _{max} :↑ 57 %	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa digoksiinin pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava ja digoksiinin terapeuttisen pitoisuuden seuranta suositellaan.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami ^{d,i,n} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; samanaikainen anto)	Midatsolaami AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksimidatsolaami ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Varovaisuutta on noudatettava, kun midatsolaamia tai triatsolaamia annetaan samanaikaisesti Sunlenca-valmisteen kanssa.
Midatsolaami ^{d,i,n} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; 1 vuorokausi lenakapaviirin jälkeen)	Midatsolaami AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksimidatsolaami ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triatsolaami	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa triatsolaamin pitoisuutta plasmassa.	
ANTIKOAGULANTIT		
Suorat antikoagulantit (DOAC) Rivaroksabaani Dabigatraani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa.	Mahdollisen verenvuotoriskin takia suoran antikoagulantin annoksen säätäminen voi olla tarpeen. Katso suoran antikoagulantin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä keskivahvojen CYP3A:n estäjien ja/tai P-gp:n estäjien kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli ^{a,b,p,q} (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa / 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC:↑ 41 % C _{max} :↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca-valmisteen kanssa koskeva suositus
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa voi suurentaa lenakapaviirin pitoisuutta plasmassa.	
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Famotidiini ^{a,b} (40 mg kerran vuorokaudessa, 2 tuntia ennen lenakapaviiria)	Famotidiini: AUC: :↑ 28 % C _{max} :↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä famotidiiniannoksen muuttamista.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli Progestiinit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa etinyyliestradiolin ja progestiinin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö ei edellytä etinyyliestradioli- tai progestiiniannoksen muuttamista.
SUKUPUOLENKORJAUSHOIDOSSA KÄYTETYT HORMONIT		
17β-estradioli Antiandrogeeni Progestogeeni Testosteroni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö ei edellytä näiden sukupuolenkorjaushoidossa käytettyjen hormonien annosten muuttamista.

a Paastoarvo.

b Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä lenakapaviirin 300 mg:n kerta-annosta suun kautta.

c Arvioitu voimakkaana CYP3A:n indusioijana ja P-gp:n ja UGT:n indusioijana.

d Ruokailun jälkeen.

e Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja UGT1A1:n ja P-gp:n estäjänä.

f Arvioitu keskivahvana CYP3A:n indusioijana ja P-gp:n indusioijana.

g Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja P-gp:n estäjänä.

h Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja P-gp:n estäjänä ja indusioijana.

i Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annosta kahden vuorokauden latausannostuksen (600 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen; lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annos annettiin kunkin samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen kanssa.

j Arvioitu P-gp:n substraattina.

k Tenofovirialafenamidi muuntuu tenofoviiriksi *in vivo*.

l Arvioitu OATP:n substraattina.

m Arvioitu BCRP:n substraattina.

n Arvioitu CYP3A:n substraattina.

o Midatsolaamin aktiivinen päämetaboliitti.

p Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä.

q Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä yhden päivän ajan vorikonatsolin latausannosta 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja sen jälkeen ylläpitoannosta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja lenakapaviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Sunlenca-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä Sunlenca-hoitoa.

Imetys

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Ei tiedetä, erittykö lenakapaviiri ihmisen rintamaitoon. Kun tiineille ja imettäville rotille oli annettu lenakapaviiria, sitä todettiin imetettyjen rotanpoikasten plasmassa pieninä pitoisuuksina. Sillä ei ollut vaikutuksia imetettyihin poikasiin.

Hedelmällisyys

Tietoja lenakapaviirin vaikutuksista ihmisten (miesten tai naisten) hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että lenakapaviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sunlencan valmisteen ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset useita hoitoja saaneilla aikuisilla osallistujilla, joilla oli HIV-infektio, olivat pistoskohdan reaktiot (76 %) ja pahoinvointi (6 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on luettelo haittavaikutuksista. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$) harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyys^a	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	pistoskohdan reaktiot ^b

a Esiintyvyys perustuu kaikkiin CAPELLA-tutkimuksen osallistujiin (kohortit 1 ja 2) (ks. kohta 5.1).

b Näihin sisältyvät pistoskohdan turvotus, kipu, kyhmy, punoitus, induraatio, kutina, ekstrasvastaatio, epämukavuus, patti, hematooma, edeema ja haavauma CAPELLA-tutkimuksesta sekä nekroosi, joka tunnistettiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunivajavuus CART-hoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Paikalliset pistoskohdan reaktiot

Hoitoviikkoon 156 mennessä useimmilla osallistujilla oli ilmennyt lieviä (aste 1, 54 %) tai keskivaikeita (aste 2, 17 %) pistoskohdan reaktioita. Kuudella prosentilla (4/72) osallistujista oli ilmennyt vaikeita asteen 3 pistoskohdan reaktioita, ja mediaaniaika niiden häviämiseen oli 15 (vaihteluväli: 1–71) päivää. Yhdelläkään osallistujalla ei ollut asteen 4 pistoskohdan reaktiota. Mediaaniaika kaikkien pistoskohdan reaktioiden (kyhmyjä ja induraatioita lukuun ottamatta)

häviämiseen oli 5 päivää. Mediaaniaika ensimmäisiin Sunlenca-injektioihin liittyvien kyhmyjen häviämiseen oli 191 (1. kvartiili, 3. kvartiili: 71, 366) päivää ja induraatioiden häviämiseen 113 (1. kvartiili, 3. kvartiili: 29, 224) päivää. Ensimmäisiin Sunlenca-injektioihin liittyneet kyhmyt eivät olleet hävinneet 10 %:lla (7/72) osallistujista, kun seuranta-ajan mediaani oli 554 päivää. Kaikki ensimmäisiin Sunlenca-injektioihin liittyneet induraatiot olivat hävinneet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy tarkkailla haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Sunlenca-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoido, mukaan lukien potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja kliinisen tilan seuranta. Koska lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet; muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX31

Vaikutusmekanismi

Lenakapaviiri on monivaiheinen, selektiivinen HIV-1:n kapsidin toiminnan estäjä, joka sitoutuu suoraan kapsidiproteiinin (CA) alayksikköjen väliseen rajapintaan. Lenakapaviiri estää HIV-1:n replikaatiota häiritsemällä viruksen elinkaaren monia olennaisia vaiheita, mukaan lukien HIV-1:n proviraalisen DNA:n kapsidivälitteinen siirtyminen tumaan (estämällä tumaan kuljettavien proteiinien kiinnittymisen kapsidiin), viruksen rakentuminen ja vapautuminen (häiritsemällä Gag/Gag-Pol-toimintaa, jolloin CA-proteiinien alayksikköjen tuotanto vähenee) ja kapsidin ytimen muodostuminen (hidastamalla kapsidin alayksiköiden yhteenliittymistä, jolloin kehittyä epämuodostuneita kapsideja).

Antiviraalinen vaikutus ja selektiivisyys *in vitro*

Lenakapaviirin antiviraalista vaikutusta HIV-1:n laboratorioisolaatteja ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluiissa ja CD4⁺-T-lymfosyyteissä. EC₅₀-arvot olivat 30–190 pM ja selektiivisyysarvot (CC₅₀/EC₅₀) 140 000 – > 1 670 000 villityypin HIV-1-virukselle. Lenakapaviirin proteiiniinikorjattu EC₉₅ oli 4 nM (3,87 ng per ml) MT-4-T-solulinjassa villityypin HIV-1-virukselle.

Tutkimuksessa, jossa lenakapaviiria arvioitiin yhdistelmänä retroviruslääkkeiden tärkeimpien luokkien edustajien kanssa (nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät [NRTI], ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät [NNRTI], integraasin juosteensiirron estäjät [INSTI] ja proteaasin estäjät [PI]), todettiin synergistisiä antiviraalisia vaikutuksia. Näillä yhdistelmillä ei havaittu antagonismia.

Lenakapaviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G ja H.

Lenakapaviiri oli 15–25 kertaa vähemmän aktiivinen HIV-2-isolaatteja kuin HIV-1-isolaatteja vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoitui HIV-1-variantteja, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt. Lenakapaviirilla tehdyissä *in vitro* -resistenssin valikoitumista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin 7 mutaatiota kapsidiproteiinissa: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N yksittäin tai kahden mutaation yhdistelminä. Fenotyyppinen herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt 4 – > 3 226-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen. HIV-1-varianteilla, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt > 10-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen, oli vähentynyt replikaatiokyky ihmisen primaarisissa CD4⁺-T-lymfosyyteissä (0,03–28 % verrattuna villityypin virukseen) ja makrofageissa (1,9–72 % verrattuna villityypin virukseen).

Tutkimuksessa GS-US-200-4625 (CAPELLA) 39 % (28/72) useita hoitoja saaneista osallistujista täytti resistenssianalyysien kriteerit viikkoon 156 asti (HIV-1-RNA $\geq$ 50 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen yhteydessä [suboptimaalinen virologinen vaste viikolla 4, viruksen uudelleenaktivoituminen tai viremia viimeisellä käynnillä]), ja heiltä analysoitiin lenakapaviiriin liittyvien mutaatioiden kehittyminen. Lenakapaviiriin liittyviä kapsidin mutaatioita todettiin 19,0 %:lla (n = 14) näistä osallistujista. CA-proteiinin M66I-mutaatio todettiin 8,3 %:lla (n = 6) osallistujista, joko ainoana mutaationa tai yhdessä muiden Sunlenca-valmisteeseen liittyvien kapsidin mutaatioiden kanssa, mukaan lukien Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T ja T107T/A/C. Neljällä osallistujalla oli kehittynyt CA-proteiinin Q67H + K70R -mutaatio yhdessä A105T:n ja/tai T107N:n kanssa tai ilman niitä. Yhdellä osallistujalla oli kehittynyt K70N + N74K + T107T/N, yhdellä osallistujalla N74D ainoana mutaationa, yhdellä osallistujalla Q67Q/H ainoana mutaationa ja yhdellä osallistujalla Q67K + K70H. Kahdeksalla osallistujalla, joilla hoito epäonnistui virologisesti, oli kehittynyt substituutiomutaatioita, joihin liittyi resistenssi optimaalisen taustahoidon komponenteille.

Fenotyyppianalyysit osoittivat, että M66I-mutaatiomalliin liittyi 234-kertainen (mediaani) ja Q67K + K70H -mutaatiomalliin 167-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin. Resistenssimalliin Q67H + K70R + A105T tai T107N liittyi keskimäärin 195-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin, ja Q67H + K70R -mutaatioon ainoana mutaationa liittyi 15-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin. K70N + N74K -mutaatioiden esiintymiseen liittyi 289-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin, ja Q67Q/H-mutaatioon liittyi 5,9-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin.

Ristiresistenssi

Lenakapaviirin antiviraalinen vaikutus *in vitro* määritettiin laajasti sellaisia HIV-1:n kohdennettuja mutantteja ja potilaista peräisin olevia HIV-1-isolaatteja vastaan, joilla oli resistenssi neljää retroviruslääkkeiden pääluokkaa (NRTI, NNRTI, INSTI ja PI; n = 58) kohtaan, sekä maturaation estäjiä (n = 24) ja virusten sisäänpääsyä estäviä viruslääkkeitä (fostemsaviiri, ibalitsumabi, maraviroki ja enfuvirtidi; n = 42) vastaan. Nämä tiedot viittasivat siihen, että lenakapaviiri pysyi täysin aktiivisena kaikkia testattuja variantteja vastaan, joten sen resistenssiprofiilissa ei ollut päällekkäisyyttä. Luonnollisesti esiintyvät Gag-polymorfismit eivät myöskään vaikuttaneet lenakapaviirin antiviraaliseen aktiivisuuteen potilaista peräisin olevissa isolaateissa.

Vaikutukset EKG:hen

QT/QTc-aikaa koskevassa perusteellisessa rinnakkaistutkimuksessa lenakapaviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-aikaan. Lenakapaviirin supratherapeuttisilla altistuksilla (9 kertaa suurempia kuin terapeuttinen altistus Sunlenca-valmisteelle) QTcF-ajan pitenemisen ennustettu keskiarvo (ylempi 90 %:n luottamusväli) oli 2,6 (4,8) ms, eikä todetuilla lenakapaviirin pitoisuuksilla plasmassa ollut yhteyttä QTcF-muutokseen (p = 0,36).

Kliiniset tiedot

Sunlenca-valmisteen teho ja turvallisuus useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli monilääkeresistentti HIV-1-infektio, perustuu 156 viikon osittain satunnaistettuun, lumekontrolloituun, kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen GS-US-200-4625 (CAPELLA).

CAPELLA-tutkimukseen osallistui 72 useita hoitoja saanutta osallistujaa, joiden HIV-1-infektio oli resistentti useille lääkeryhmille. Osallistujien viruskuorman edellytettiin olevan ≥ 400 kopiota/ml. Muita vaatimuksia olivat dokumentoitu resistenssi vähintään kahdelle retroviruslääkkeelle, jotka kuuluivat vähintään kolmeen neljästä retroviruslääkeryhmästä (NRTI, NNRTI, PI ja INSTI), ja enintään 2 täysin aktiivista kyseisiin neljään retroviruslääkeryhmään kuuluvaa lääkettä, jotka jäivät lähtötasolle resistenssin, intoleranssin, lääkevalmisteen saatavuuden, vasta-aiheiden tai muiden turvallisuusnäkökohtien vuoksi.

Tutkimus koostui kahdesta kohortista. Osallistujat otettiin satunnaistettuun kohorttiin (kohortti 1, $n = 36$), jos HIV-1-RNA oli vähentynyt $< 0,5 \log_{10}$ verrattuna seulontakäyntiin. Ei-satunnaistettuun kohorttiin (kohortti 2, $n = 36$) otettiin osallistujat, joiden HIV-1-RNA väheni $\geq 0,5 \log_{10}$ seulontakäyntiin verrattuna, tai kun kohortin 1 suunniteltu otoskoko oli saavutettu. Osallistujille annettiin lenakapaviiria suun kautta 600 mg päivänä 1, 600 mg päivänä 2 ja 300 mg päivänä 8. Tämän jälkeen osallistujille annettiin lenakapaviiria 927 mg ihon alle päivänä 15 ja sen jälkeen 927 mg ihon alle 6 kuukauden välein (ks. kohta 5.2).

14 vuorokauden funktionaalisen monoterapiajakson aikana kohortin 1 osallistujat satunnaistettiin sokkoutetusti suhteessa 2:1 saamaan joko Sunlenca-valmistetta tai lumelääkettä samalla kun he jatkoivat epäonnistunutta hoito-ohjelmaansa. Funktionaalisen monoterapiajakson jälkeen Sunlenca-valmistetta saaneet osallistujat jatkoivat Sunlenca-valmistetta optimaalisen taustahoidon kanssa; osallistujat, jotka olivat saaneet lumelääkettä tämän ajanjakson aikana, aloittivat Sunlenca-hoidon optimaalisen taustahoidon kanssa.

Suurin osa kohortin 1 osallistujista oli miehiä (72 %), joko valkoihoisia (46 %) tai mustaihoisia (46 %) ja iältään 24–71-vuotiaita (keskiarvo [keskihajonta] 52 [11,2] vuotta). Lähtötilanteessa viruskuormien mediaani oli $4,5 \log_{10}$ kopiota/ml (vaihteluväli 2,33–5,40) ja $CD4^+$ -solujen määrän mediaani 127 solua/mm^3 (vaihteluväli 6–827). Suurimmalla osalla osallistujista (53 %:lla) ei ollut täysin aktiivisia lääkeaineita alkuperäisessä epäonnistuneessa hoito-ohjelmassaan.

Kohortin 2 osallistujat aloittivat Sunlenca-hoidon ja optimaalisen taustahoidon päivänä 1.

Suurin osa kohortin 2 osallistujista oli miehiä (78 %), joko valkoihoisia (36 %), mustaihoisia (31 %) tai aasialaisia (33 %) ja iältään 23–78-vuotiaita (keskiarvo [keskihajonta] 48 [13,7] vuotta). Lähtötilanteessa viruskuormien mediaani oli $4,5 \log_{10}$ kopiota/ml (vaihteluväli 1,28–5,70) ja $CD4^+$ -solujen määrän mediaani 195 solua/mm^3 (vaihteluväli 3 – 1 296). Kohortin 2 osallistujista 31 %:lla ei ollut täysin aktiivisia lääkeaineita, 42 %:lla oli 1 täysin aktiivinen lääkeaine ja 28 %:lla oli vähintään kaksi täysin aktiivista lääkeainetta alkuperäisessä epäonnistuneessa hoito-ohjelmassaan.

Kohortissa 1 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden osallistujien osuus, joilla saavutettu HIV-1-RNA:n väheneminen oli $\geq 0,5 \log_{10}$ kopiota/ml verrattuna lähtötilanteeseen funktionaalisen monoterapiajakson lopussa. Ensisijaisen päätetapahtuma-analyysin tulokset osoittivat Sunlenca-valmisteen paremmuuden lumelääkkeeseen verrattuna, kuten taulukosta 4 käy ilmi.

Taulukko 4: Niiden osallistujien osuus, joiden viruskuorma väheni $\geq 0,5 \log_{10}$ (kohortti 1)

	Sunlenca (n = 24)	Lumelääke (n = 12)
Niiden osallistujien osuus, joiden viruskuorma väheni $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5 %	16,7 %
Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli); p-arvo	70,8 % (34,9–90,0 %); $p < 0,0001$	

Viikkojen 26, 52 ja 156 tulokset esitetään taulukossa 5 ja taulukossa 6.

Taulukko 5: Virologiset tulokset (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml ja < 200 kopiota/ml) viikoilla 26^a, 52^b ja 156^c: Sunlenca plus optimaalinen taustahoito CAPELLA-tutkimuksessa (kohortti 1)

	Sunlenca plus optimaalinen taustahoito		
	Viikko 26 n = 36	Viikko 52 n = 36	Viikko 156 n = 34 ^d
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	81 %	83 %	65 % ^e
HIV-1-RNA < 200 kopiota/ml	89 %	86 %	68 % ^f
HIV-1-RNA ≥ 50 kopiota/ml^g	19 %	14 %	18 %
HIV-1-RNA ≥ 200 kopiota/ml^g	11 %	11 %	15 %
Ei virologisia tietoja viikkojen 26, 52 tai 156 aikaikkunassa	0	3 %	18 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haattatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^h	0	0	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ⁱ ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml tai < 200 kopiota/ml	0	3 %	9 %
Puuttuvia tietoja aikaikkunassa, mutta käyttää tutkimuslääkettä	0	0	6 %

a Viikon 26 aikaikkuna sisälsi päivien 184 ja 232 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Viikon 52 aikaikkuna sisälsi päivien 324 ja 414 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

c Viikon 156 aikaikkuna sisälsi päivien 1 052 ja 1 142 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

d Kaksi osallistujaa, joiden osallistuminen CAPELLA-tutkimukseen päättyi ennen viikkoa 156, suljettiin pois analyysistä.

e Kun puuttuvien arvojen imputoinnissa käytettiin lähestymistapaa ”puuttuva = poissuljettu”, 82 %:lla (23/28) osallistujista HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 156.

f Kun puuttuvien arvojen imputoinnissa käytettiin lähestymistapaa ”puuttuva = poissuljettu”, 86 %:lla (24/28) osallistujista HIV-1-RNA-määrä oli < 200 kopiota/ml viikolla 156.

g Sisältää osallistujat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml tai ≥ 200 kopiota/ml viikon 26, viikon 52 tai viikon 156 aikaikkunassa, osallistujat, jotka lopettivat hoidon ennaltaarvaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haattatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusmäärä lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml tai ≥ 200 kopiota/ml.

h Sisältää osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haattatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 lähtien aikaikkunan aikana, jos keskeytymisen vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritetyn aikaikkunan aikana.

i Sisältää osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haattatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. peruuttivat suostumuksensa tai katosivat seurannasta.

Taulukko 6: Virologiset tulokset (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen kovariaattien mukaan viikoilla 26^a, 52^b ja 156^c: Sunlenca plus optimaalinen taustahoito CAPELLA-tutkimuksessa (kohortti 1)

	Sunlenca plus optimaalinen taustahoito		
	Viikko 26 n = 36	Viikko 52 n = 36	Viikko 156 n = 34
Lähtötilanteen viruskuorma (kopiota/ml)			
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)	67 % (18/27)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)	57 % (4/7)
Lähtötilanteen CD4+ solujen määrä (solua/mm³)			
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)	58 % (15/26)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)	88 % (7/8)
Lähtötilanteen INSTI-resistenssi			
INSTI-resistenssi	85 % (23/27)	81 % (22/27)	62 % (16/26)
Ei INSTI-resistenssiä	63 % (5/8)	88 % (7/8)	71 % (5/7)
Täysin aktiivisten retroviruslääkkeiden määrä optimaalisessa taustahoidossa			
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)
DTG ja/tai darunaviiri optimaalisessa taustahoidossa			
dolutegraviiriin ja darunaviiriin kanssa	83 % (10/12)	83 % (10/12)	58 % (7/12)
dolutegraviiriin kanssa, ilman darunaviiriä	83 % (5/6)	83 % (5/6)	60 % (3/5)
Ilman dolutegraviiriä, darunaviiriin kanssa	78 % (7/9)	89 % (8/9)	67 % (6/9)

	Sunlenca plus optimaalinen taustahoito		
	Viikko 26 n = 36	Viikko 52 n = 36	Viikko 156 n = 34
Ilman dolutegraviiria ja darunaviiria	78 % (7/9)	78 % (7/9)	75 % (6/8)

INSTI = integraasin juosteensiirron estäjä

- a Viikon 26 aikaikkuna sisälsi päivien 184 ja 232 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- b Viikon 52 aikaikkuna sisälsi päivien 324 ja 414 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- c Viikon 156 aikaikkuna sisälsi päivien 1 052 ja 1 142 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

Kohortissa 1 CD4⁺-solujen määrän muutoksen keskiarvo lähtötilanteesta oli 81 solua/mm³ viikolla 26 (vaihteluväli: -101, 522), 82 solua/mm³ viikolla 52 (vaihteluväli: -194, 467) ja 157 solua/mm³ viikolla 156 (vaihteluväli: -93, 659).

Kohortissa 2 saavutettiin tulos HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml 81 %:lla (29/36) osallistujista viikolla 26, 72 %:lla (26/36) osallistujista viikolla 52 ja 58 %:lla (21/36) osallistujista viikolla 156, ja CD4⁺-solujen määrän muutoksen keskiarvo lähtötasolta oli 98 solua/mm³ (vaihteluväli: -103, 459) viikolla 26, 113 solua/mm³ (vaihteluväli: -124, 405) viikolla 52 ja 173 solua/mm³ (vaihteluväli: -168, 455) viikolla 156.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sunlenca-valmisteen käytöstä ihmisen HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirialtistukset (AUC_{tau}, C_{max} ja C_{trough}) olivat useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio, 29–84 % suurempia kuin osallistujilla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota.

Imeytyminen

Anto ihon alle

Ihon alle annettu lenakapaviiri imeytyy täydellisesti. Aine vapautuu ihonalaisesta antopaikasta hitaasti, joten ihon alle annetun lenakapaviirin imeytymisprofiili on monimuotoinen ja huippupitoisuudet plasmassa todetaan 84 päivää annoksen antamisen jälkeen.

Anto suun kautta

Suun kautta annettu lenakapaviiri imeytyy niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua Sunlenca-valmisteen antamisesta. Suun kautta annetun lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus on pieni (noin 6–10 %). Lenakapaviiri on P-gp:n substraatti.

Lenakapaviirin AUC, C_{max} ja t_{max} olivat vähärasvaisen (n. 400 kcal, 25 % rasvaa) tai runsasrasvaisen (n. 1 000 kcal, 50 % rasvaa) aterian jälkeen mitattuina vastaavanlaiset kuin tyhjään mahaan antamisen jälkeen. Lenakapaviiri voidaan antaa suun kautta ruuasta riippumatta.

Farmakokineettiset parametrit

Taulukossa 7 esitetään simuloidut vakaan tilan lenakapaviirialtistukset suositellun annostusohjelman jälkeen useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-infektio.

Taulukko 7: Suun kautta tai ihon alle annetun lenakapaviirin farmakokineettiset parametrit

Parametri Keskiarvo (% variaatiokerroin) ^a	Päivät 1 ja 2: 600 mg (suun kautta), päivä 8: 300 mg (suun kautta), päivä 15: 927 mg (ihon alle)		
	Päivä 1 – päivä 15	Päivästä 15 kuukauden 6 loppuun	Vakaa tila
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)

a Simuloitu altistus käyttäen populaatiofarmakokineettistä analyysiä

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirin vakaan tilan jakautumistilavuus oli 976 litraa useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio.

Lenakapaviirin sitoutumisaste proteiineihin on suuri (noin 99,8 % *in vivo* -tietoihin perustuen).

Biotransformaatio

Kun terveille osallistujille annettiin laskimoon kerta-annos radioaktiivisesti leimattua lenakapaviiria, 76 % kokonaisradioaktiivisuudesta todettiin ulosteesta ja < 1 % virtsasta. Lenakapaviiri oli pääasiassa muuttumattomana plasmassa (69 %) ja ulosteessa (33 %). Lenakapaviiri eliminoitui vähemmässä määrin metaboloitumalla. Lenakapaviiri metaboloitui oksidaation, N-dealkylaation, hydrogenaation, amidihydrolyysin, glukuronidaation, heksoosikonjugaation, pentoosikonjugaation ja glutationikonjugaation välityksellä; pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n kautta. Mikään yksittäinen kiertävä metaboliitti ei muodostanut yli 10 %:n osuutta plasman lääkeainealtistuksesta.

Eliminaatio

Puoliintumisajan mediaani suun kautta annon jälkeen oli 10–12 päivää ja ihonalaisen annon jälkeen 8–12 viikkoa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirin puhdistuma oli 3,62 l/h useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on epälineaarinen ja pienempi kuin annoksesta riippuvainen annosalueella 50 – 1 800 mg.

Ihonalaisena injektiona (309 mg/ml) annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annosalueella 309–927 mg.

Muut erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja rotu

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa, joissa käytettiin aikuisilla, mukaan lukien pienellä määrällä iäkkäitä osallistujia (n = 5; ≥ 65 – 78 vuotta), tehtyjen tutkimusten tietoja, ei todettu ikään, sukupuoleen, rotuun / etniseen taustaan tai painoon liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja lenakapaviirialtistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa vaiheen 1 tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Lenakapaviirialtistusten (kokonais- ja sitoutumaton) keskiarvot olivat 1,47–2,84-kertaisia AUC_{inf} -arvojen suhteen ja 2,61–5,03-kertaisia C_{max} -arvojen suhteen osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B) verrattuna osallistujiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lenakapaviirin altistus-vastesuhteen perusteella tätä suurenemista ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ja < 30 ml/minuutti). Lenakapaviirialtistukset suurenivat (AUC_{inf} 84 % ja C_{max} 162 %) osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna osallistujiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali; suurenemista ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysipotilaat (ks. kohta 4.2). Koska lenakapaviirista noin 99,8 % on sitoutunut proteiineihin, dialyysin ei odoteta muuttavan lenakapaviirialtistusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lenakapaviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärittelyissä.

Lenakapaviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg 13 viikon välein ja saivat aikaan noin 60-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin pistoskohdissa lenakapaviirin aiheuttamia ihonalaisia primaarisia sarkoomia eläimillä, jotka saivat lenakapaviiria 927 mg/kg 13 viikon välein. Sarkoomiin liittyi fibroosia ja tulehdusta. Suurella annoksella, jota saaneilla eläimillä oli kullakin enintään 16 pistoskohtaa, sarkoomia ilmeni 110 eläimestä 11:llä. Tämä vastasi < 1 %:n ilmaantuvuutta kaikissa pistoskohdissa suurta annosta saaneilla eläimillä. Lääkkeen pitoisuuksia pistoskohdissa, joihin lääkettä on varastoitunut, on vaikea määrittää, mutta systeemisesti annos 927 mg/kg vastaa 44-kertaista ihmisen altistusta ihmiselle suositellulla annoksella. NOAEL-tasolla (suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta) annos 309 mg/kg vastaa 25-kertaista altistusta verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella. Rotille muodostuu herkästi sarkoomia kohtiin, joihin ihonalaista pistokset on annettu, mutta kliinistä merkitystä ei voida sulkea pois, kun otetaan huomioon lääkkeen vapautumisen pitkä kesto ihmisillä. Systeemiseen lenakapaviirialtistukseen ei liittynyt kasvaimia millään annoksella.

Tiineyden aikana lenakapaviiria saaneiden rotta- ja kaniemojen jälkeläisissä ei havaittu kehitykseen liittyviin päätemuuttujiin kohdistuvia toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia.

Rotilla enintään 8-kertaiset lenakapaviirialtistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla enintään 21-kertaiset ja kaneilla enintään 172-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla enintään 7-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet rottien pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

Lenakapaviirin siirtymistä emoista vastasyntyneisiin rottiin havaittiin prenataalista ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa, mutta ei tiedetä, tapahtuiko siirtyminen istukan vai maidon

kautta. Sen vuoksi lenakapaviirin mahdollista kulkeutumista istukkaan tai erittymistä maitoon ihmisillä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli (E1521)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Kun liuos on vedetty ruiskuihin, mikrobiologiselta kannalta injektioneste on käytettävä välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa pakkauksen ulkopuolella.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sunlenca-injektio on pakattu annostelupakkaukseen, joka sisältää:

- 2 kirkkaasta lasista valmistettua injektiopulloa, joista kumpikin sisältää 1,5 ml injektionestettä. Injektiopullot on suljettu elastomeerisella butyylilikumitulpalla ja alumiinisulkimella, jossa on irtinapsautettava korkki.
- 2 injektiopullon avauslaitetta, 2 kertakäyttöruiskua ja 2 turvaneulaa ihonalaista injektiota varten (22 gaugea, 12,7 mm).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä aseptista tekniikkaa. Tarkasta silmämääräisesti ennen antoa, ettei injektiopullojen liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Sunlenca-injektioneste on kellertävä tai ruskea liuos. Älä käytä Sunlenca-injektionestettä, jos liuoksessa on värimuutoksia tai se sisältää hiukkasia. Kun liuos on otettu injektiopulloista, ihonalainen injektio on annettava mahdollisimman pian. Annostelupakkauksen osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon avauslaitetta täytyy käyttää. Koko annokseen tarvitaan kaksi 1,5 ml:n injektiota.

Pakkausselosteessa on täydelliset ohjeet Sunlenca-injektionesteen käytöstä ja käsittelystä (ks. Käyttöohjeet).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1671/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunlenca 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg lenakapaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Beigenvärisen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 10 mm x 21 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”62L”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sunlenca-tabletti on tarkoitettu monilääkeresistentin HIV-1-infektion hoitoon yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa aikuisille, joille ei voida laatia muuta suppressiivista antiviraalista hoito-ohjelmaa, oraalista latausannostusta varten ennen pitkävaikutteisen lenakapaviiri-injektion antamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ennen lenakapaviirihoidon aloittamista terveydenhuollon ammattilaisen täytyy huolellisesti valita potilaat, jotka sitoutuvat vaadittuun injektioaikatauluun, ja kertoa potilaille aikataulun mukaisten lääkkeenantokäyntien toteutumisen tärkeydestä. Tämä auttaa ylläpitämään virusten suppressiota ja pienentämään viruksen uudelleenaktivoitumisen ja unohtuneisiin annoksiin liittyvän mahdollisen resistenssin kehittymisen riskiä. Lisäksi terveydenhuollon ammattilaisen täytyy kertoa potilaalle optimaalisen taustahoidon noudattamisen tärkeydestä, jotta voidaan edelleen pienentää viruksen uudelleenaktivoitumisen ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskiä.

Annostus

Lenakapaviirihoidon aloittaminen edellyttää kalvopäällysteisten Sunlenca-tablettien latausannosten ottamista suun kautta ennen Sunlenca-injektion antamista.

Hoidon aloittaminen

Hoidon ensimmäisenä ja toisena päivänä Sunlenca-valmisteen suositeltu annos on 600 mg vuorokaudessa suun kautta. Hoidon kahdeksantena päivänä suositeltu annos on 300 mg suun kautta. Sen jälkeen, hoidon 15. päivänä, suositeltu annos on 927 mg ihonalaisena injektiona.

Taulukko 1: Suositeltu hoito-ohjelma Sunlenca-valmisteella: aloitus

Hoitoaika	
Sunlenca-valmisteen annos: aloitus	
Päivä 1	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 2	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 8	300 mg suun kautta (1 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 15	927 mg ihonalaisena injektiona (2 kpl 1,5 ml:n injektioita ^a)

a Kaksi injektiota eri paikkoihin vatsan alueelle annettuna.

Unohtunut annos

Jos suun kautta otettavan päivän 2 annoksen (600 mg) väliin jäämisestä on kulunut

- alle 6 vuorokautta, potilaan on otettava 600 mg mahdollisimman pian ja 300 mg päivänä 8
- 6 vuorokautta tai enemmän, potilaan on otettava 600 mg mahdollisimman pian ja 300 mg päivänä 15.

Jos suun kautta otettavan päivän 8 annoksen (300 mg) väliin jäämisestä on kulunut

- alle 6 vuorokautta, potilaan on otettava 300 mg mahdollisimman pian
- 6 vuorokautta tai enemmän, potilaan on otettava 300 mg päivänä 15.

Riippumatta siitä, milloin päivän 2 tai päivän 8 annos on otettu, ihonalainen injektio pitää antaa päivänä 15, kuten taulukossa 1 on esitetty.

Jos potilas oksentaa 3 tunnin sisällä suun kautta otetun Sunlenca-annoksen ottamisesta, hänen on otettava toinen annos suun kautta. Jos potilas oksentaa yli 3 tunnin kuluttua Sunlenca-annoksen ottamisesta suun kautta, toista suun kautta otettavaa Sunlenca-annosta ei tarvitse ottaa, vaan potilaan on jatkettava aikataulun mukaista annostusta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] ≥ 15 ml/min). Sunlenca-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (joiden CrCl on < 15 ml/min tai jotka ovat munuaishoidossa) (ks. kohta 5.2), joten Sunlenca-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Sunlenca-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Sunlenca-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2), joten Sunlenca-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Pediatriset potilaat

Sunlenca-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Sunlenca-tabletit otetaan suun kautta aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella, murskata tai puolittaa, koska vaikutuksia lenakapaviirin imeytymiseen ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusoidijien käyttö, kuten:

- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

(ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunivajavuus antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART-hoitoa) aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomalle tai residuaaliselle opportunististen patogeenien aiheuttamalle infektiolle, mikä voi johtaa vakaviin kliinisiin tiloihin tai oireiden pahenemiseen. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Huomionarvoisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on kerrottava, että Sunlenca-valmiste tai mikään muu retroviruslääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita. Sen vuoksi HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n tai P-gp:n keskivahvoja indusoidijia (esim. efavirensi), ei suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjiä, kuten atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenakapaviiriin farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n substraatti. CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaat indusoidijat, kuten rifampisiini, saattavat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Keskivahvat CYP3A:n ja P-gp:n indusoidijat,

kuten efavirensi, voivat myös pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjät, kuten atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä, saattavat suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat CYP3A4-estäjät yksinään (esim. vorikonatsoli) tai voimakkaat sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjät yhdessä (esim. kobisistaatti) eivät suurennakaan lenakapaviirialtistusta kliinisesti merkittävästi.

Lenakapaviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on keskivahva CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä. Varovaisuutta on noudatettava, jos Sunlenca-valmistetta annetaan samanaikaisesti sellaisen herkän CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi. Lenakapaviiri ei ole kliinisesti merkittävä BCRP:n estäjä eikä estä OATP:tä.

Taulukko 2: Sunlenca-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca-valmisteen kanssa koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini ^{a,b,c} (600 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lenakapaviirin samanaikainen käyttö rifabutiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali	Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Vaihtoehtoisia kouristuslääkkeitä on harkittava.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca- valmisteen kanssa koskeva suositus
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Atatsanaviiri/kobisistaatti ^{b,d,e} (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi ^{b,d,f} (600 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	
Etraviriini Nevirapiini Tipranaviiri/ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etraviriinin, nevirapiinin tai tipranaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	
Kobisistaatti ^{b,d,g} (150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Darunaviiri/kobisistaatti ^{b,d,h} (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen ritonaviirin käyttö saattaa suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
Tenofoviirialafenamidi ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofoviiri ^k : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä tenofoviirialafenamidiannoksen muuttamista.
ERGOTJOHDANNAISET		
Dihydroergotamiini Ergotamiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa lenakapaviirin pitoisuutta plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava, kun dihydroergotamiinia tai ergotamiinia annetaan samanaikaisesti Sunlenca- valmisteen kanssa.
FOSFODIESTERAASI-5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa.	PDE-5:n estäjien käyttö keuhkoverenpainetaudin hoidossa: Samanaikaista käyttöä tadalafilin kanssa ei suositella. PDE-5:n estäjien käyttö erektiohäiriön hoidossa: Sildenafil: suositellaan 25 mg:n aloitusannosta. Vardenafiili: enintään 5 mg 24-tunnin aikana. Tadalafil: - Käyttö tarvittaessa: enintään 10 mg 72 tunnin välein - Käyttö kerran vuorokaudessa: annos enintään 2,5 mg

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca- valmisteen kanssa koskeva suositus
KORTIKOSTEROIDIT (systeemiset)		
Kortisoni/hydrokortisoni Deksametasoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö systeemisen deksametasonin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Samanaikainen Sunlenca-valmisteen käyttö kortikosteroidien kanssa, joiden altistus suurenee merkittävästi CYP3A:n estäjiä käytettäessä, voi suurentaa Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaislaman riskiä. Aloita pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta seuraten. Varovaisuutta on noudatettava, kun systeemistä deksametasonia annetaan samanaikaisesti Sunlenca-valmisteen kanssa, etenkin pitkäaikaikäskytön yhteydessä. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja on harkittava.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Aloita lovastatiini- ja simvastatiinihoito pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta (esim. myopatian varalta) seuraten.
Atorvastatiini		Samanaikainen käyttö ei edellytä atorvastatiiniannoksen muuttamista.
Pitavastatiini ^{d,i,l} (2 mg:n kerta-annos; samaan aikaan tai 3 päivää lenakapaviirin jälkeen)	Pitavastatiini: AUC:↔ C_{max}:↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä pitavastatiini- tai rosuvastatiiniannoksen muuttamista.
Rosuvastatiini ^{d,i,m} (5 mg:n kerta-annos)	Rosuvastatiini: AUC:↑ 31 % C_{max}:↑ 57 %	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa digoksiinin pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava ja digoksiinin terapeuttisen pitoisuuden seurantaa suositellaan.

Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Sunlenca- valmisteen kanssa koskeva suositus
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami ^{d,i,n} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; samanaikainen anto)	Midatsolaami AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksimidatsolaami ^o : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Varovaisuutta on noudatettava, kun midatsolaamia tai triatsolaamia annetaan samanaikaisesti Sunlenca- valmisteen kanssa.
Midatsolaami ^{d,i,n} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; 1 vuorokausi lenakapaviirin jälkeen)	Midatsolaami AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksimidatsolaami ^o : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triatsolaami	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa triatsolaamin pitoisuutta plasmassa.	
ANTIKOAGULANTIT		
Suorat antikoagulantit (DOAC) Rivaroksabaani Dabigatraani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa.	Mahdollisen verenvuotoriskin takia suoran antikoagulantin annoksen säättäminen voi olla tarpeen. Katso suoran antikoagulantin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä keskivahvojen CYP3A:n estäjien ja/tai P-gp:n estäjien kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli ^{a,b,p,q} (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa/200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Lenakapaviiri: AUC:↑ 41 % C _{max} :↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa voi suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Famotidiini ^{a,b} (40 mg kerran vuorokaudessa, 2 tuntia ennen lenakapaviiria)	Famotidiini AUC:↑ 28 % C _{max} :↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä famotidiiniannoksen muuttamista.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli Progestiinit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa etinyyliestradiolin ja progestiinien pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö ei edellytä etinyyliestradioli- tai progestiiniannoksen muuttamista.
SUKUPUOLENKORJAUSHOIDOSSA KÄYTETYT HORMONIT		
17β-estradioli Antiandrogenit Progestogeeni Testosteroni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö ei edellytä näiden sukupuolenkorjaushoidossa käytettyjen hormonien annosten muuttamista.

a Paastoarvo.

- b Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä lenakapaviirin 300 mg:n kerta-annosta suun kautta.
- c Arvioitu voimakkaana CYP3A:n indusijana ja P-gp:n ja UGT:n indusijana.
- d Ruokailun jälkeen.
- e Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja UGT1A1:n ja P-gp:n estäjänä.
- f Arvioitu keskivahvana CYP3A:n indusijana ja P-gp:n indusijana.
- g Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja P-gp:n estäjänä.
- h Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä ja P-gp:n estäjänä ja indusijana.
- i Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annosta kahden vuorokauden latausannostuksen (600 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen; lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annos annettiin kunkin samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen kanssa.
- j Arvioitu P-gp:n substraattina.
- k Tenofovirialafenamidi muuntuu tenofoviiriksi *in vivo*.
- l Arvioitu OATP:n substraattina.
- m Arvioitu BCRP:n substraattina.
- n Arvioitu CYP3A:n substraattina.
- o Midatsolaamin aktiivinen päämetaboliitti.
- p Arvioitu voimakkaana CYP3A:n estäjänä.
- q Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä yhden päivän ajan vorikonatsolin latausannosta 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja sen jälkeen ylläpitoannosta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja lenakapaviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Sunlenca-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä Sunlenca-hoitoa.

Imetys

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Ei tiedetä, erittykö lenakapaviiri ihmisen rintamaitoon. Kun tiineille ja imettäville rotille oli annettu lenakapaviiria, sitä todettiin imetettyjen rotanpoikasten plasmassa pieninä pitoisuuksina. Sillä ei ollut vaikutuksia imetettyihin poikasiin.

Hedelmällisyys

Tietoja lenakapaviirin vaikutuksista ihmisten (miesten tai naisten) hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että lenakapaviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sunlenca-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus useita hoitoja saaneilla aikuisilla osallistujilla, joilla oli HIV-infektio, oli pahoinvointi (6 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on luettelo haittavaikutuksista. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$) harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$,

< 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000) ja tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyys ^a	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi

a Esiintyvyys perustuu kaikkiin CAPELLA-tutkimuksen osallistujiin (kohortit 1 ja 2) (ks. kohta 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunivajavuus CART-hoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehdusreaktio oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy tarkkailla haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Sunlenca-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoido, mukaan lukien potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja kliinisen tilan seuranta. Koska lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet; muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX31

Vaikutusmekanismi

Lenakapaviiri on monivaiheinen, selektiivinen HIV-1:n kapsidin toiminnan estäjä, joka sitoutuu suoraan kapsidiproteiiniin (CA) alayksikköjen väliseen rajapintaan. Lenakapaviiri estää HIV-1:n replikaatiota häiritsemällä viruksen elinkaaren monia olennaisia vaiheita, mukaan lukien HIV-1:n proviraalisen DNA:n kapsidivälitteinen siirtyminen tumaan (estämällä tumaan kuljettavien proteiinien kiinnittymisen kapsidiin), viruksen rakentuminen ja vapautuminen (häiritsemällä Gag/Gag-Pol-toimintaa, jolloin CA-proteiinien alayksikköjen tuotanto vähenee) ja kapsidin ytimen muodostuminen (hidastamalla kapsidin alayksiköiden yhteenliittymistä, jolloin kehittyä epämuodostuneita kapsideja).

Antiviraalinen vaikutus ja selektiivisyys *in vitro*

Lenakapaviirin antiviraalista vaikutusta HIV-1:n laboratorioisolaatteja ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa, primaareissa

monosyytti-/makrofagisoluissa ja CD4⁺-T-lymfosyyteissä. EC₅₀-arvot olivat 30–190 pM ja selektiivisyysarvot (CC₅₀/EC₅₀) 140 000 – > 1 670 000 villityypin HIV-1-virukselle. Lenakapaviirin proteiinikorjattu EC₉₅ oli 4 nM (3,87 ng per ml) MT-4-T-solulinjassa villityypin HIV-1-virukselle.

Tutkimuksessa, jossa lenakapaviiria arvioitiin yhdistelmänä retroviruslääkkeiden tärkeimpien luokkien edustajien kanssa (nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät [NRTI], ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät [NNRTI], integraasin juosteensiirron estäjät [INSTI] ja proteaasin estäjät [PI]), todettiin synergistisiä antiviraalisia vaikutuksia. Näillä yhdistelmillä ei havaittu antagonismia.

Lenakapaviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G ja H.

Lenakapaviiri oli 15–25 kertaa vähemmän aktiivinen HIV-2-isolaatteja kuin HIV-1-isolaatteja vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoitui HIV-1-variantteja, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt. Lenakapaviirilla tehdyissä *in vitro* -resistenssin valikoitumista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin 7 mutaatiota kapsidiproteiinissa: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N yksittäin tai kahden mutaation yhdistelminä. Fenotyyppinen herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt 4 – > 3 226-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen. HIV-1-varianteilla, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt > 10-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen, oli vähentynyt replikaatiokyky ihmisen primaarisissa CD4⁺-T-lymfosyyteissä (0,03–28 % verrattuna villityypin virukseen) ja makrofageissa (1,9–72 % verrattuna villityypin virukseen).

Tutkimuksessa GS-US-200-4625 (CAPELLA) 39 % (28/72) useita hoitoja saaneista osallistujista täytti resistenssianalyysien kriteerit viikkoon 156 asti (HIV-1-RNA $\geq$ 50 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen yhteydessä [suboptimaalinen virologinen vaste viikolla 4, viruksen uudelleenaktivoituminen tai viremia viimeisellä käynnillä]), ja heiltä analysoitiin lenakapaviiriin liittyvien mutaatioiden kehittyminen. Lenakapaviiriin liittyviä kapsidin mutaatioita todettiin 19,0 %:lla (n = 14) näistä osallistujista. CA-proteiinin M66I-mutaatio todettiin 8,3 %:lla (n = 6) osallistujista, joko ainoana mutaationa tai yhdessä muiden Sunlenca-valmisteeseen liittyvien kapsidin mutaatioiden kanssa, mukaan lukien Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T ja T107T/A/C. Neljällä osallistujalla oli kehittynyt CA-proteiinin Q67H + K70R -mutaatio yhdessä A105T:n ja/tai T107N:n kanssa tai ilman niitä. Yhdellä osallistujalla oli kehittynyt K70N + N74K + T107T/N, yhdellä osallistujalla N74D ainoana mutaationa, yhdellä osallistujalla Q67Q/H ainoana mutaationa ja yhdellä osallistujalla Q67K + K70H. Kahdeksalla osallistujalla, joilla hoito epäonnistui virologisesti, oli kehittynyt substituutiomutaatioita, joihin liittyi resistenssi optimaalisen taustahoidon komponenteille.

Fenotyyppianalyysit osoittivat, että M66I-mutaatiomalliin liittyi 234-kertainen (mediaani) ja Q67K + K70H-mutaatiomalliin 167-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin. Resistenssimalliin Q67H + K70R + A105T tai T107N liittyi keskimäärin 195-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin, ja Q67H + K70R -mutaatioon ainoana mutaationa liittyi 15-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin. K70N + N74K -mutaatioiden esiintymiseen liittyi 289-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin, ja Q67Q/H-mutaatioon liittyi 5,9-kertainen lenakapaviiriherkkyyden heikkeneminen verrattuna villityyppiin.

Ristiresistenssi

Lenakapaviirin antiviraalinen vaikutus *in vitro* määritettiin laajasti sellaisia HIV-1:n kohdennettuja mutanteja ja potilaista peräisin olevia HIV-1-isolaatteja vastaan, joilla oli resistenssi neljää retroviruslääkkeiden pääluokkaa (NRTI, NNRTI, INSTI ja PI; n = 58) kohtaan, sekä maturaation estäjiä (n = 24) ja virusten sisäänpääsyä estäviä viruslääkkeitä (fostemsaviiri, ibalitsumabi, maraviroki ja enfuvirtidi; n = 42) vastaan. Nämä tiedot viittasivat siihen, että lenakapaviiri pysyi täysin aktiivisena

kaikkia testattuja variantteja vastaan, joten sen resistenssiprofilissa ei ollut päällekkäisyyttä. Luonnollisesti esiintyvät Gag-polymorfismit eivät myöskään vaikuttaneet lenakapaviirin antiviraaliseen aktiivisuuteen potilaista peräisin olevissa isolaateissa.

Vaikutukset EKG:hen

QT/QTc-aikaa koskevassa perusteellisessa rinnakkaistutkimuksessa lenakapaviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-aikaan. Lenakapaviirin supratherapeuttisilla altistuksilla (9 kertaa suurempia kuin terapeuttinen altistus Sunlenca-valmisteele) QTcF-ajan pitenemisen ennustettu keskiarvo (ylempi 90 %:n luottamusväli) oli 2,6 (4,8) ms, eikä todetuilla lenakapaviirin pitoisuuksilla plasmassa ollut yhteyttä QTcF-muutoksiin ($p = 0,36$).

Kliiniset tiedot

Sunlenca-valmisteen teho ja turvallisuus useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli monilääkeresistentti HIV-1-infektio, perustuu 156 viikon osittain satunnaistettuun, lumekontrolloituun, kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen GS-US-200-4625 (CAPELLA).

CAPELLA-tutkimukseen osallistui 72 useita hoitoja saanutta osallistujaa, joiden HIV-1-infektio oli resistentti useille lääkeryhmille. Osallistujien viruskuorman edellytettiin olevan ≥ 400 kopiota/ml. Muita vaatimuksia olivat dokumentoitu resistenssi vähintään kahdelle retroviruslääkkeelle, jotka kuuluivat vähintään kolmeen neljästä retroviruslääkeryhmästä (NRTI, NNRTI, PI ja INSTI), ja enintään 2 täysin aktiivista kyseisiin neljään retroviruslääkeryhmään kuuluvaa lääkettä, jotka jäivät lähtötasolle resistenssin, intoleranssin, lääkevalmisteen saatavuuden, vasta-aiheiden tai muiden turvallisuusriskien vuoksi.

Tutkimus koostui kahdesta kohortista. Osallistujat otettiin satunnaistettuun kohorttiin (kohortti 1, $n = 36$), jos HIV-1-RNA oli vähentynyt $< 0,5 \log_{10}$ verrattuna seulontakäyntiin. Ei-satunnaistettuun kohorttiin (kohortti 2, $n = 36$) otettiin osallistujat, joiden HIV-1-RNA väheni $\geq 0,5 \log_{10}$ seulontakäyntiin verrattuna, tai kun kohortin 1 suunniteltu otoskoko oli saavutettu. Osallistujille annettiin lenakapaviiria suun kautta 600 mg päivänä 1, 600 mg päivänä 2 ja 300 mg päivänä 8. Tämän jälkeen osallistujille annettiin lenakapaviiria 927 mg ihon alle päivänä 15 ja sen jälkeen 927 mg ihon alle 6 kuukauden välein (ks. kohta 5.2).

14 vuorokauden funktionaalisen monoterapiajakson aikana kohortin 1 osallistujat satunnaistettiin sokkoutetusti suhteessa 2:1 saamaan joko lenakapaviiria tai lumelääkettä samalla kun he jatkoivat epäonnistunutta hoito-ohjelmaansa. Funktionaalisen monoterapiajakson jälkeen Sunlenca-valmistetta saaneet osallistujat jatkoivat Sunlenca-valmistetta optimaalisen taustahoidon kanssa; osallistujat, jotka olivat saaneet lumelääkettä tämän ajanjakson aikana, aloittivat Sunlenca-hoidon optimaalisen taustahoidon kanssa.

Suurin osa kohortin 1 osallistujista oli miehiä (72 %), joko valkoihoisia (46 %) tai mustaihoisia (46 %) ja iältään 24–71-vuotiaita (keskiarvo [keskihajonta] 52 [11,2] vuotta). Lähtötilanteessa viruskuormien mediaani oli $4,5 \log_{10}$ kopiota/ml (vaihteluväli 2,33–5,40) ja $CD4^+$ -solujen määrän mediaani 127 solua/mm^3 (vaihteluväli 6–827). Suurimmalla osalla osallistujista (53 %:lla) ei ollut täysin aktiivisia lääkkeitä alkuperäisessä epäonnistuneessa hoito-ohjelmassaan.

Kohortin 2 osallistujat aloittivat Sunlenca-hoidon ja optimaalisen taustahoidon päivänä 1.

Suurin osa kohortin 2 osallistujista oli miehiä (78 %), joko valkoihoisia (36 %), mustaihoisia (31 %) tai aasialaisia (33 %) ja iältään 23–78-vuotiaita (keskiarvo [keskihajonta] 48 [13,7] vuotta). Lähtötilanteessa viruskuormien mediaani oli $4,5 \log_{10}$ kopiota/ml (vaihteluväli 1,28–5,70) ja $CD4^+$ -solujen määrän mediaani 195 solua/mm^3 (vaihteluväli 3 – 1 296). Kohortin 2 osallistujista 31 %:lla ei ollut täysin aktiivisia lääkkeitä, 42 %:lla oli 1 täysin aktiivinen lääkeaine ja 28 %:lla oli vähintään kaksi täysin aktiivista lääkettä alkuperäisessä epäonnistuneessa hoito-ohjelmassaan.

Kohortissa 1 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden osallistujien osuus, joilla saavutettu HIV-1-RNA:n väheneminen oli $\geq 0,5 \log_{10}$ kopiota/ml verrattuna lähtötilanteeseen funktionaalisen monoterapiajakson lopussa. Ensisijaisen päätetapahtuma-analyysin tulokset osoittivat Sunlenca-valmisteen paremmuuden lumelääkkeeseen verrattuna, kuten taulukosta 4 käy ilmi.

Taulukko 4: Niiden osallistujien osuus, joiden viruskuorma väheni $\geq 0,5 \log_{10}$ (kohortti 1)

	Sunlenca (n = 24)	Lumelääke (n = 12)
Niiden osallistujien osuus, joiden viruskuorma väheni $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5 %	16,7 %
Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli); p-arvo	70,8 % (34,9–90,0 %); p < 0,0001	

Viikkojen 26, 52 ja 156 tulokset esitetään taulukossa 5 ja taulukossa 6.

Taulukko 5: Virologiset tulokset (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ja < 200 kopiota/ml) viikoilla 26^a, 52^b ja 156^c: Sunlenca plus optimaalinen taustahoito CAPELLA-tutkimuksessa (kohortti 1)

	Sunlenca plus optimaalinen taustahoito		
	Viikko 26 n = 36	Viikko 52 n = 36	Viikko 156 n = 34^d
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	81 %	83 %	65 % ^e
HIV-1-RNA < 200 kopiota/ml	89 %	86 %	68 % ^f
HIV-1-RNA $\geq$ 50 kopiota/ml^g	19 %	14 %	18 %
HIV-1-RNA $\geq$ 200 kopiota/ml^g	11 %	11 %	15 %
Ei virologisia tietoja viikkojen 26, 52 tai 156 aikaikkunassa	0	3 %	18 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^h	0	0	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ⁱ ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml tai < 200 kopiota/ml	0	3 %	9 %
Puuttuvia tietoja aikaikkunassa, mutta käyttäjä tutkimuslääkettä	0	0	6 %

a Viikon 26 aikaikkuna sisälsi päivien 184 ja 232 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Viikon 52 aikaikkuna sisälsi päivien 324 ja 414 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

c Viikon 156 aikaikkuna sisälsi päivien 1 052 ja 1 142 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

d Kaksi osallistujaa, joiden osallistuminen CAPELLA-tutkimukseen päättyi ennen viikkoa 156, suljettiin pois analyysistä.

e Kun puuttuvien arvojen imputoinnissa käytettiin lähestymistapaa ”puuttuva = poissuljettu”, 82 %:lla (23/28) osallistujista HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 156.

f Kun puuttuvien arvojen imputoinnissa käytettiin lähestymistapaa ”puuttuva = poissuljettu”, 86 %:lla (24/28) osallistujista HIV-1-RNA-määrä oli < 200 kopiota/ml viikolla 156.

g Sisältää osallistujat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml tai ≥ 200 kopiota/ml viikon 26 tai viikon 52 aikaikkunassa, osallistujat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusmäärä lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml tai ≥ 200 kopiota/ml.

h Sisältää osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 lähtien aikaikkunan aikana, jos keskeytymisen vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritetyn aikaikkunan aikana.

i Sisältää osallistujat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. peruuttivat suostumuksensa tai katosivat seurannasta.

Taulukko 6: Virologiset tulokset (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen kovariaattien mukaan viikoilla 26^a, 52^b ja 156^c: Sunlenca plus optimaalinen taustahoito CAPELLA-tutkimuksessa (kohortti 1)

	Sunlenca plus optimaalinen taustahoito		
	Viikko 26 n = 36	Viikko 52 n = 36	Viikko 156 n = 34
Lähtötilanteen viruskuorma (kopiota/ml)			
≤ 100 000	86 % (25/29)	86 % (25/29)	67 % (18/27)
> 100 000	57 % (4/7)	71 % (5/7)	57 % (4/7)
Lähtötilanteen CD4⁺-solujen määrä (solua/mm³)			
< 200	78 % (21/27)	78 % (21/27)	58 % (15/26)
≥ 200	89 % (8/9)	100 % (9/9)	88 % (7/8)
Lähtötilanteen INSTI-resistenssiprofiili			
INSTI-resistenssi	85 % (23/27)	81 % (22/27)	62 % (16/26)
Ei INSTI-resistenssiä	63 % (5/8)	88 % (7/8)	71 % (5/7)
Täysin aktiivisten retroviruslääkkeiden määrä optimaalisessa taustahoidossa			
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)
DTG ja/tai darunaviiri optimaalisessa taustahoidossa			
dolutegraviirin ja darunaviirin kanssa	83 % (10/12)	83 % (10/12)	58 % (7/12)
dolutegraviirin kanssa, ilman darunaviiria	83 % (5/6)	83 % (5/6)	60 % (3/5)
Ilman dolutegraviiria, darunaviirin kanssa	78 % (7/9)	89 % (8/9)	67 % (6/9)
Ilman dolutegraviiria ja darunaviiria	78 % (7/9)	78 % (7/9)	75 % (6/8)

INSTI = integraasin juosteensiirron estäjä

a Viikon 26 aikaikkuna sisälsi päivien 184 ja 232 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Viikon 52 aikaikkuna sisälsi päivien 324 ja 414 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

c Viikon 156 aikaikkuna sisälsi päivien 1 052 ja 1 142 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

Kohortissa 1 CD4⁺-solujen määrän muutoksen keskiarvo lähtötilanteesta oli 81 solua/mm³ viikolla 26 (vaihteluväli: -101, 522), 82 solua/mm³ viikolla 52 (vaihteluväli: -194, 467) ja 157 solua/mm³ viikolla 156 (vaihteluväli: -93, 659).

Kohortissa 2 saavutettiin tulos HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml 81 %:lla (29/36) osallistujista viikolla 26, 72 %:lla (26/36) osallistujista viikolla 52 ja 58 %:lla (21/36) osallistujista viikolla 156, ja CD4⁺-solujen määrän muutoksen keskiarvo lähtötasolta oli 98 solua/mm³ (vaihteluväli: -103, 459) viikolla 26, 113 solua/mm³ (vaihteluväli: -124, 405) viikolla 52 ja 173 solua/mm³ (vaihteluväli: -168, 455) viikolla 156.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sunlenca-valmisteen käytöstä ihmisen HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirialtistukset (AUC_{tau}, C_{max} ja C_{trough}) olivat useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio, 29–84 % suurempia kuin osallistujilla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota.

Imeytyminen

Anto suun kautta

Suun kautta annettu lenakapaviiri imeytyy niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua Sunlenca-valmisteen antamisesta. Suun kautta annettun lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus on pieni (noin 6–10 %). Lenakapaviiri on P-gp:n substraatti.

Lenakapaviirin AUC, C_{max} ja t_{max} olivat vähärasvaisen (n. 400 kcal, 25 % rasvaa) tai runsasrasvaisen (n. 1 000 kcal, 50 % rasvaa) aterian jälkeen mitattuina vastaavanlaiset kuin tyhjiin mahaan antamisen jälkeen. Lenakapaviiri voidaan antaa suun kautta ruuasta riippumatta.

Anto ihon alle

Ihon alle annettu lenakapaviiri imeytyy täydellisesti. Aine vapautuu ihonalaisesta antopaikasta hitaasti, joten ihon alle annetun lenakapaviirin imeytymisprofiili on monimuotoinen ja huippupitoisuudet plasmassa todetaan 84 päivää annoksen antamisen jälkeen.

Farmakokineettiset parametrit

Taulukossa 7 esitetään simuloidut vakaan tilan lenakapaviirialtistukset suositellun annostusohjelman jälkeen useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-infektio.

Taulukko 7: Suun kautta tai ihon alle annetun lenakapaviirin farmakokineettiset parametrit

Parametri Keskiarvo (% variaatiokerroin) ^a	Päivät 1 ja 2: 600 mg (suun kautta), päivä 8: 300 mg (suun kautta), päivä 15: 927 mg (ihon alle)		
	Päivä 1 – päivä 15	Päivästä 15 kuukauden 6 loppuun	Vakaa tila
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)

a Simuloitu altistus käyttäen populaatiofarmakokineettistä analyysia

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirin vakaan tilan jakautumistilavuus oli 976 litraa useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio.

Lenakapaviirin sitoutumisaste proteiineihin on suuri (noin 99,8 % *in vivo* -tietoihin perustuen).

Biotransformaatio

Kun terveille osallistujille annettiin laskimoon kerta-annos radioaktiivisesti leimattua lenakapaviiria, 76 % kokonaisradioaktiivisuudesta todettiin ulosteesta ja < 1 % virtsasta. Lenakapaviiri oli pääasiassa muuttumattomana plasmassa (69 %) ja ulosteessa (33 %). Lenakapaviiri eliminoitui vähemmässä määrin metaboloitumalla. Lenakapaviiri metaboloitui oksidaation, N-dealkylaation, hydrogenaation, amidihydrolyysin, glukuronidaation, heksoosikonjugaation, pentoosikonjugaation ja glutationikonjugaation välityksellä; pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n kautta. Mikään yksittäinen kiertävä metaboliitti ei muodostanut yli 10 %:n osuutta plasman lääkeainealtistuksesta.

Eliminaatio

Puoliintumisajan mediaani suun kautta annon jälkeen oli 10–12 päivää ja ihonalaisen annon jälkeen 8–12 viikkoa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lenakapaviirin puhdistuma oli 3,62 l/h useita hoitoja saaneilla osallistujilla, joilla oli HIV-1-infektio.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on epälineaarinen ja pienempi kuin annoksesta riippuvainen annosalueella 50 – 1 800 mg.

Ihonalaisena injektiona (309 mg/ml) annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annosalueella 309–927 mg.

Muut erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja rotu

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa, joissa käytettiin aikuisilla, mukaan lukien pienellä määrällä iäkkäitä osallistujia ($n = 5$; ≥ 65 –78 vuotta), tehtyjen tutkimusten tietoja, ei todettu ikään, sukupuoleen, rotuun / etniseen taustaan tai painoon liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja lenakapaviirialtistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa vaiheen 1 tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Lenakapaviirialtistusten (kokonais- ja sitoutumaton) keskiarvot olivat 1,47–2,84-kertaisia AUC_{inf} -arvojen suhteen ja 2,61–5,03-kertaisia C_{max} -arvojen suhteen osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B) verrattuna osallistujiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lenakapaviirin altistus-vastesuhteen perusteella tätä suurenemista ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ja < 30 ml/minuutti). Lenakapaviirialtistukset suurenivat (AUC_{inf} 84 % ja C_{max} 162 %) osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna osallistujiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali; suurenemista ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysipotilaat (ks. kohta 4.2). Koska lenakapaviirista noin 99,8 % on sitoutunut proteiineihin, dialyysin ei odoteta muuttavan lenakapaviirialtistusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lenakapaviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärittäyksissä.

Lenakapaviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg 13 viikon välein ja saivat aikaan noin 60-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin pistoskohdissa lenakapaviirin aiheuttamia ihonalaisia primaarisia sarkoomia eläimillä, jotka saivat lenakapaviiria 927 mg/kg 13 viikon välein. Sarkoomiin liittyi fibroosia ja tulehdusta. Suurella annoksella, jota saaneilla eläimillä oli kullakin enintään 16 pistoskohtaa, sarkoomia ilmeni 110 eläimestä 11:llä. Tämä vastasi < 1 %:n ilmaantuvuutta kaikissa pistoskohdissa suurta annosta saaneilla eläimillä. Lääkkeen pitoisuuksia pistoskohdissa, joihin lääkettä on varastoitunut, on vaikea määrittää, mutta systeemisesti annos 927 mg/kg vastaa 44-kertaista ihmisen altistusta ihmiselle suositellulla annoksella. NOAEL-tasolla (suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta) annos 309 mg/kg vastaa 25-kertaista altistusta verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella. Rotille muodostuu herkästi sarkoomia kohtiin, joihin ihonalaiset pistokset on annettu, mutta kliinistä merkitystä ei voida sulkea pois, kun otetaan huomioon lääkkeen vapautumisen pitkä kesto ihmisillä. Systeemiseen lenakapaviirialtistukseen ei liittynyt kasvaimia millään annoksella.

Tiineyden aikana lenakapaviiria saaneiden rotta- ja kaniemojen jälkeläisissä ei havaittu kehitykseen liittyviin päätemuuttujiin kohdistuvia toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia.

Rotilla enintään 8-kertaiset lenakapaviirialtistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla enintään 21-kertaiset ja kaneilla enintään 172-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla enintään 7-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet rottien pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

Lenakapaviirin siirtymistä emoista vastasyntyneisiin rottiiin havaittiin prenataalista ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa, mutta ei tiedetä, tapahtuiko siirtyminen istukan vai maidon kautta. Sen vuoksi lenakapaviirin mahdollista kulkeutumista istukkaan tai erittymistä maitoon ihmisillä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Kopovidoni
Magnesiumstearaatti (E572)
Poloksameeri

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sunlenca-tabletit on pakattu lapsiturvalliseen kirkkaaseen PVC/alumiini/kartonkiläpipaino-pakkaukseen. Läpipainopakkaus on pakattu silikageelikuivausaineen kanssa joustavaan laminoituun pussiin. Pakkauskoko on 5 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1671/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO (INJEKTIONESTE, LIUOS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunlenca 464 mg injektioneste, liuos
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 463,5 mg:aa lenakapaviiria (lenacapavir).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös makrogolia (E1521) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 kerta-annosinjektiopulloa
2 injektiopullon avauslaitetta
2 ruiskua
2 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1671/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (INJEKTIONESTE, LIUOS)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Sunlenca 464 mg injektioneste, liuos, inj.
lenacapavir
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUKSESSA OLEVA KORTTI – vain terveydenhuollon ammattilaisille
KÄYTTÖOHJEET (INJEKTIONESTE, LIUOS)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunlenca 464 mg injektioneste, liuos
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

463,5 mg/1,5 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

INJEKTIOPULLO x 2



INJEKTIOPULLON AVAUSLAITE x 2



RUISKU x 2



22 G, 13 mm INJEKTIONEULA x 2



HUOMAA: kaikki osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain terveydenhuollon ammattilaisille
KÄYTTÖOHJEET

HUOMIO!

- Koko annokseen tarvitaan **KAKSI 1,5 ml injektiota**
- **INJEKTIOPULLON AVAUSLAITETTA** täytyy käyttää

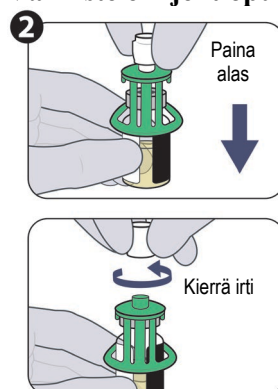
Varmista, että:

- Injektionepullo ja valmistettu ruisku sisältävät **kellertävää tai ruskeaa liuosta, jossa ei ole hiukkasia**
- Sisältö on **vahingoittumaton**
- Valmiste **ei ole vanhentunut**

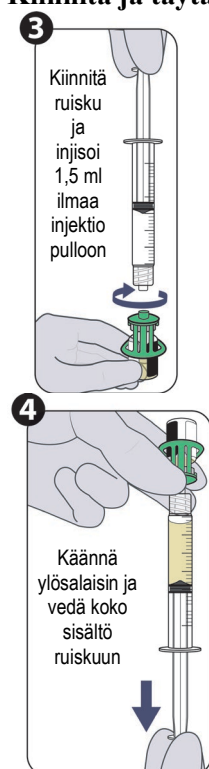
Valmistele injektiopullo



Valmistele injektiopullon avauslaite



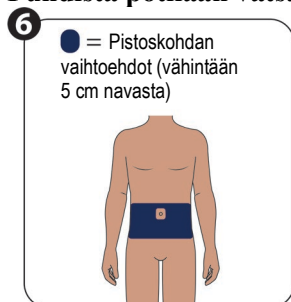
Kiinnitä ja täytä ruisku



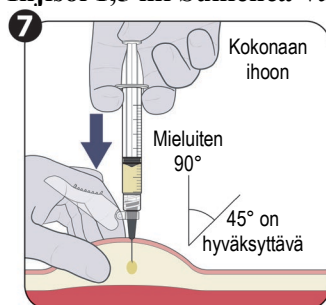
Kiinnitä 22 G:n injektioneula ruiskuun, poista ilmakuplat ja paina mäntä 1,5 ml:n kohdalle



Puhdista potilaan vatsalla sijaitseva pistoskohta



Injisoi 1,5 ml Sunlenca-valmistetta ihon alle



Anna toinen injektio



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO JA SUOJAPUSSI (KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sunlenca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg:aa lenakapaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

5 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Revi tai leikkaa katkoviivaa myöten. [vain suojapussi]

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1671/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sunlenca [Vain kotelo]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [Vain kotelo]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN
[Vain kotelo]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (5 tabletin läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunlenca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit, tabl.
lenacapavir

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Päivä 1 Ota kaksi tablettia
Päivämäärä: / /
Päivä 2 Ota kaksi tablettia
Päivämäärä: / /
Päivä 8 Ota yksi tabletti
Päivämäärä: / /

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sunlenca 464 mg injektioneste, liuos lenakapaviiri (lenacapavir)

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sunlenca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sunlenca-valmistetta
3. Miten Sunlenca-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sunlenca-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sunlenca on ja mihin sitä käytetään

Sunlenca-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on lenakapaviiri. Se on retroviruslääke, joka kuuluu kapsidin estäjien ryhmään.

Sunlenca on pitkävaikutteinen lääke, ja sitä käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatovirus 1:n aiheuttaman infektion (HIV-infektion) hoitoon. Tämä virus aiheuttaa hankinnaisen immuunivajavuuden (AIDS).

Tätä lääkettä käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisille, joilla on rajalliset hoitomahdollisuudet (esimerkiksi kun muut retroviruslääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita tai eivät sovellu potilaalle).

Hoito Sunlenca-valmisteella yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisen puolustusjärjestelmän) toimintaa ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sunlenca-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Sunlenca-valmistetta

- jos olet allerginen lenakapaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotakin näistä lääkkeitä:
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **karbamatsiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisemiseen
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

à Jos arvelet, että jokin näistä koskee sinua, **älä ota Sunlenca-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sunlenca-valmistetta

- **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea maksasairaus tai jos testit ovat osoittaneet, että sinulla on maksaongelmia.** Lääkäri harkitsee huolellisesti, hoidetaanko sinua Sunlenca-valmisteella.

Sunlenca-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Sunlenca-valmisteen käyttämisen, kiinnitä huomiota seuraaviin:

- **Tulehduksen tai infektion oireet.**
- ➔ **Jos havaitset jonkin tällaisen oireen, kerro heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*
- **Reaktiot Sunlenca-valmisteen pistoskohdassa.**
- ➔ Pistoskohtaan voi muodostua kovettunut massa tai kyhmy. Joissakin tapauksissa tällaiset kyhmyt ovat säilyneet yli vuoden ajan, ja joissakin tapauksissa ne eivät välttämättä häviä. Jos kyhmy ei ole hävinnyt seuraavan pistoksen antamiseen mennessä, ilmoita asiasta lääkärille. Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Säännölliset vastaanottokäynnit ovat tärkeitä

On tärkeää, että **käyt suunnitelluilla vastaanottokäynneillä** 6 kuukauden välein saadaksesi Sunlenca-pistokset. Tämä auttaa pitämään HIV-infektion hallinnassa ja estämään tautisi pahenemisen. Keskustele lääkärin kanssa, jos harkitset hoidon lopettamista. Jos saat Sunlenca-pistoksen myöhässä tai lopetat Sunlenca-valmisteen käytön, sinun tarvitsee ottaa muita lääkkeitä HIV-infektiosi hoitoon ja viruksen resistenssin kehittymisriskin pienentämiseksi.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille. Sunlenca-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole vielä tutkittu, joten ei tiedetä, kuinka turvallinen ja tehokas se on tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Sunlenca

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sunlenca-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämä saattaa estää Sunlenca-valmistetta tai muita lääkkeitä toimimasta kunnolla, tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosi.

Seuraavia lääkkeitä ei saa koskaan ottaa Sunlenca-valmisteen kanssa:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **karbamatsiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohautusten ehkäisemiseen
 - **mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)**, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon.
- ➔ Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Sunlenca-pistosta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Keskustele lääkärin kanssa erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- antibiootit, jotka sisältävät
 - rifabutiinia
- kouristuslääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn ja jotka sisältävät
 - okskarbatsepiinia tai fenobarbitaalia
- lääkkeet, joita käytetään HIV-infektion hoitoon ja jotka sisältävät
 - atatsanaviiria/kobisistaattia, efavirentsia, nevirapiinia, tipranaviiria/ritonaviiria tai etraviriinia
- lääkkeet, joita käytetään migreenipäänsäryn hoitoon ja jotka sisältävät
 - dihydroergotamiinia tai ergotamiinia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon ja jotka sisältävät
 - sildenafiliä tai tadalafilia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön hoitoon ja jotka sisältävät
 - vardenafiilia
- kortikosteroidit (tunnetaan myös nimellä ”steroidit”), jotka otetaan suun kautta tai injektioina allergioiden, tulehduksellisten suolistosairauksien ja muiden elimistön tulehduksellisten sairauksien hoitoon ja jotka sisältävät
 - deksametasonia tai hydrokortisonia/kortisonia
- lääkkeet, joita käytetään alentamaan kolesteroliarvoja ja jotka sisältävät
 - lovastatiinia tai simvastatiinia
- rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan sydänongelmia ja jotka sisältävät
 - digoksiinia
- unilääkkeet, jotka sisältävät
 - midatsolaamia tai triatsolaamia
- antikoagulantit, joita käytetään estämään ja hoitamaan verisuonitukoksia ja jotka sisältävät
 - rivaroksabaania, dabigatraania tai edoksabaania.

➔ **Kerro lääkärille, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä** tai jos alat käyttää jotakin niistä Sunlenca-hoidon aikana. Älä lopeta mitään lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Sunlenca on pitkävaikutteinen lääke. Jos keskusteltuasi lääkärin kanssa päätät lopettaa hoitosi tai vaihtaa sen toiseen, ota huomioon, että lenakapaviiria (Sunlenca-valmisteeseen vaikuttavaa ainetta) voi olla pieninä pitoisuuksina elimistössäsi useiden kuukausien ajan viimeisen pistoksen jälkeen. Nämä jäljellä olevat pienet lenakapaviirin pitoisuudet eivät todennäköisesti vaikuta muihin retroviruslääkkeisiin, joita otat myöhemmin HIV-infektion hoitoon. Elimistössäsi olevat pienet lenakapaviirin pitoisuudet voivat kuitenkin vaikuttaa joihinkin muihin lääkkeisiin, jos otat tällaisia lääkkeitä 9 kuukauden kuluessa viimeisestä Sunlenca-pistoksesta. Tarkista lääkäriltä, onko tällaisten lääkkeiden ottaminen turvallista lopetettuasi Sunlenca-hoidon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sunlenca-valmisteeseen käyttöä raskauden aikana kannattaa varmuuden vuoksi välttää, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä raskaudesta huolimatta.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sunlenca-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sunlenca sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sunlenca-valmistetta otetaan

Sunlenca-valmistetta **käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa** HIV-infektion hoitoon. Lääkäri neuvoo, mitä muita lääkkeitä sinun on otettava HIV-infektion hoitoon ja milloin sinun on otettava niitä.

Sunlenca-hoitosi alkaa suun kautta otettavilla tableteilla ja jatkuu sen jälkeen lääkärin tai sairaanhoitajan antamilla pistoksilla alla kuvatun mukaisesti.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tabletteja. Sinulle neuvotaan, milloin aloitat tablettien ottamisen, ja sovitaan vastaanottokäynti ensimmäisten pistosten antamiseen.

Hoidon 1. päivä:

- Kaksi tablettiä otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 2. päivä:

- Kaksi tablettiä otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 8. päivä:

- Yksi tabletti otetaan suun kautta. Se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 15. päivä:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle kaksi pistosta samalla kertaa vatsan alueelle.

Kuuden kuukauden välein:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle kaksi pistosta samalla kertaa vatsan alueelle.

Jos saat pistoksena suuremman Sunlenca-annoksen kuin sinun pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on epätodennäköistä, että sinulle annetaan liian suuri annos. Jos olet huolestunut asiasta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos Sunlenca-pistos jää ottamatta

- On tärkeää, että **käyt suunnitelluilla vastaanottokäynneillä 6 kuukauden välein** saadaksesi Sunlenca-pistokset. Tämä auttaa pitämään HIV-infektion hallinnassa ja estämään tautisi pahenemisen.
- Jos arvelet, että et pääse sovitulle pistoskäynnille, soita lääkärille mahdollisimman pian keskustellaksesi hoitovaihtoehtoistasi.

Jos unohdat ottaa tabletit tai oksennat ne, katso ohjeet Sunlenca-tablettien pakkausselosteesta.

Jos lopetat Sunlenca-pistosten ottamisen

Älä lopeta Sunlenca-pistosten ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Jatka Sunlenca-pistosten ottamista niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Sunlenca-valmisteen käytön lopettaminen voi vaikuttaa vakavasti HIV-hoitojen onnistumiseen tulevaisuudessa.

→ Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa Sunlenca-pistosten ottamisen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta saattaa ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
- Myös **autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan, saattaa ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile infektiioon viittaavia oireita tai muita oireita, kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka leviää ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkausta.

→ Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia tai tulehduksen tai infektion oireita, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- **Reaktiot Sunlenca-valmisteen pistoskohdassa**
Oireita voivat olla:
 - kipu ja epämukavuus
 - kovettunut massa tai kyhmy, joka saattaa hävitä hitaammin kuin muut pistoskohdan reaktiot tai joka ei välttämättä häviä lainkaan
 - tulehdusreaktio, kuten punoitus, kutina ja turvotus
 - avohaava iholla.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10 kymmenestä)

- **Pahoinvointi** (kuvotus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sunlenca-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sunlenca sisältää

Vaikuttava aine on lenakapaviiri. Yksi kertakäyttöinjektiopullo sisältää 463,5 mg lenakapaviiria.

Muut aineet ovat

Makrogoli (E1521), injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sunlenca-injektioneste, liuos (injektioneste) on kirkas kellertävä tai ruskea liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Sunlenca toimitetaan kahdessa lasisessa injektiopullossa, joista kumpikin sisältää 1,5 ml injektionestettä. Ne ovat annospakkauksessa, jossa on myös kaksi injektiopullon avauslaitetta (laite, jonka avulla lääkäri tai sairaanhoitaja vetää Sunlenca-valmistetta injektiopullosta), kaksi kertakäyttöruiskua ja kaksi injektioneulaa.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Sunlenca 464 mg -injektionesteen käyttöohjeet

Pakkaus sisältää

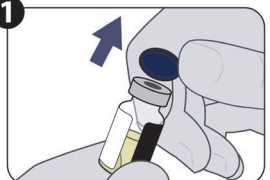
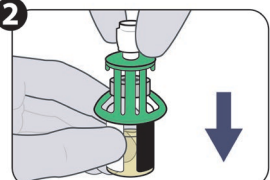
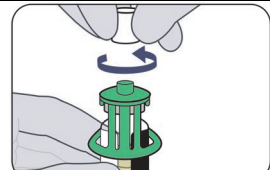
2 x injektiopullo	
2 x injektiopullon avauslaite	
2 x ruisku	
2 x 22 G:n, 13 mm:n injektioneula	

Kaikki osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

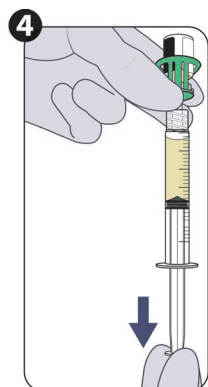
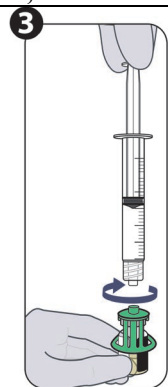
Koko annokseen tarvitaan **kaksi 1,5 ml:n injektiota**. **Injektiopullon avauslaitetta** täytyy käyttää.

Varmista, että:

- injektiopullo ja valmisteltu ruisku sisältävät **kellertävää tai ruskeaa liuosta**, jossa **ei ole hiukkasia**
- sisältö on **vahingoittumaton**
- valmiste **ei ole vanhentunut**.

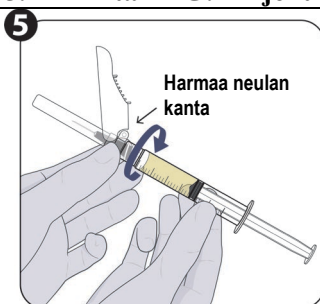
1. Valmistele injektiopullo	
	Poista korkki.
	Puhdista injektiopullon tulppa alkoholipyyhkeellä.
2. Valmistele injektiopullon avauslaite	
	Paina alas.
	Kierrä irti.

3., 4. Kiinnitä ja täytä ruisku

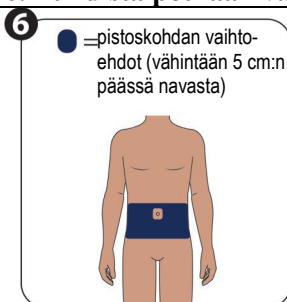


- Kiinnitä ruisku ja injisoi 1,5 ml ilmaa injektiopulloon.
- Käännä ylösalaisin ja vedä kaikki sisältö ruiskuun.

5. Kiinnitä 22 G:n injektioneula ruiskuun, poista ilmakuplat ja paina mäntä 1,5 ml:n kohdalle

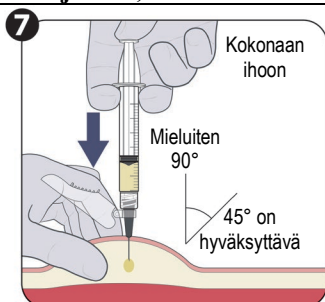


6. Puhdista potilaan vatsalla sijaitseva pistoskohta



Vaihtoehtoiset pistoskohdat (vähintään 5 cm navasta)

7. Injisoi 1,5 ml Sunlenca-valmistetta ihon alle



8. Anna toinen injektio

8

Toista vaiheet
toista injektiota
varten ja pistä
vähintään 5 cm:n
pään
ensimmäisestä
pistoskohdasta

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sunlenca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit lenakapaviiri (lenacapavir)

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sunlenca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sunlenca-valmistetta
3. Miten Sunlenca-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sunlenca-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sunlenca on ja mihin sitä käytetään

Sunlenca-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on lenakapaviiri. Se on retroviruslääke, joka kuuluu kapsidin estäjien ryhmään.

Sunlenca-valmistetta **käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa** ihmisen immuunikatovirus 1:n aiheuttaman infektion (HIV-infektion) hoitoon. Tämä virus aiheuttaa hankinnaisen immuunivajavuuden (AIDS).

Tätä lääkettä käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisille, joilla on rajalliset hoitomahdollisuudet (esimerkiksi kun muut retroviruslääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita tai eivät sovellu potilaalle).

Hoito Sunlenca-valmisteella yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisen puolustusjärjestelmän) toimintaa ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

Lääkäri neuvoo sinua ottamaan Sunlenca-tabletteja ennen kuin sinulle annetaan ensimmäisen kerran Sunlenca-pistokset.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sunlenca-valmistetta

Älä ota Sunlenca-valmistetta

- jos olet allerginen lenakapaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotakin näistä lääkkeitä:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
- **karbamatsepiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisyyn
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

→ Jos arvelet, että jokin näistä koskee sinua, **älä ota Sunlenca-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sunlenca-valmistetta

- **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea maksasairaus tai jos testit ovat osoittaneet, että sinulla on maksaongelmia.** Lääkäri harkitsee huolellisesti, hoidetaanko sinua Sunlenca-valmisteella.

Sunlenca-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Sunlenca-valmisteen käyttämisen, kiinnitä huomiota seuraaviin:

- **Tulehduksen tai infektion oireet.**
- Jos havaitset jonkin tällaisen oireen, **kerro heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille. Sunlenca-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole vielä tutkittu, joten ei tiedetä, kuinka turvallinen ja tehokas se on tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Sunlenca

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sunlenca-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämä saattaa estää Sunlenca-valmistetta tai muita lääkkeitä toimimasta kunnolla, tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosi.

Seuraavia lääkkeitä ei saa koskaan ottaa Sunlenca-valmisteen kanssa:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **karbamatsepiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisemiseen
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon.
- Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Sunlenca-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Keskustele lääkärin kanssa erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- antibiootit, jotka sisältävät
 - rifabutiinia
- kouristuslääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn ja jotka sisältävät
 - okskarbatsepiinia tai fenobarbitaalia

- lääkkeet, joita käytetään HIV-infektion hoitoon ja jotka sisältävät
 - atatsanaviiria/kobisistaattia, efavirentsia, nevirapiinia, tipranaviiria/ritonaviiria tai etraviriinia
- lääkkeet, joita käytetään migreenipäänsäryn hoitoon ja jotka sisältävät
 - dihydroergotamiinia tai ergotamiinia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon ja jotka sisältävät
 - sildenafiliä tai tadalafilia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön hoitoon ja jotka sisältävät
 - vardenafiilia
- kortikosteroidit (tunnetaan myös nimellä ”steroidit”), jotka otetaan suun kautta tai injektioina allergioiden, tulehduksellisten suolistosairauksien ja muiden elimistön tulehduksellisten sairauksien hoitoon ja jotka sisältävät
 - deksametasonia tai hydrokortisonia/kortisonia
- lääkkeet, joita käytetään alentamaan kolesteroliarvoja ja jotka sisältävät
 - lovastatiinia tai simvastatiinia
- rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan sydänongelmia ja jotka sisältävät
 - digoksiinia
- unilääkkeet, jotka sisältävät
 - midatsolaamia tai triatsolaamia
- antikoagulantit, joita käytetään estämään ja hoitamaan verisuonitukoksia ja jotka sisältävät
 - rivaroksabaania, dabigatraania tai edoksabaania.

→ **Kerro lääkärille, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä** tai jos aloitat jonkin tällaisen lääkkeen käytön Sunlenca-hoidon aikana. Älä lopeta mitään lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sunlenca-valmisteen käyttöä raskauden aikana kannattaa varmuuden vuoksi välttää, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä raskaudesta huolimatta.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sunlenca-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sunlenca sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sunlenca-valmistetta otetaan

Sunlenca-valmistetta **käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa** HIV-infektion hoitoon. Lääkäri neuvoo, mitä muita lääkkeitä sinun on otettava HIV-infektion hoitoon ja milloin sinun on otettava niitä.

Sunlenca-hoitosi alkaa suun kautta otettavilla tableteilla ja jatkuu sen jälkeen lääkärin tai sairaanhoitajan antamilla pistoksilla, kuten alla on kuvattu.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tabletteja. Sinulle neuvotaan, milloin aloitat tablettien ottamisen, ja sovitaan vastaanottokäynti ensimmäisten pistosten antamiseen.

Hoidon 1. päivä:

- Kaksi tablettia otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 2. päivä:

- Kaksi tablettia otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 8. päivä:

- Yksi tabletti otetaan suun kautta. Se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hoidon 15. päivä:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle kaksi pistosta samalla kertaa vatsan alueelle.

Kuuden kuukauden välein:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle kaksi pistosta samalla kertaa vatsan alueelle .

Jos otat enemmän Sunlenca-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin ja kysy neuvoa. Jos otat suositeltua Sunlenca-annosta suuremman annoksen, haittavaikutusten riski saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

On tärkeää, että Sunlenca-tablettien annos ei jää väliin

Jos unohdat ottaa tabletit, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos oksennat 3 tunnin kuluessa Sunlenca-tablettien ottamisesta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja ota toiset kaksi tablettia. Jos oksennat yli 3 tunnin kuluttua Sunlenca-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa enempää tabletteja ennen seuraavaa sovitua tablettien tai injektion ottamisaikaa.

Jos unohdat Sunlenca-pistoksen

- On tärkeää, että **käyt suunnitelluilla vastaanottokäynneillä 6 kuukauden välein** saadaksesi Sunlenca-pistokset. Tämä auttaa pitämään HIV-infektion hallinnassa ja estämään tautisi pahenemisen.
- Jos arvelet, että et pääse sovitulle pistoskäynnille, soita lääkärille mahdollisimman pian keskustellaksesi hoitovaihtoehtoistasi.

Älä lopeta Sunlenca-valmisteen ottamista

Älä lopeta Sunlenca-tablettien ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Sunlenca-valmisteen käytön lopettaminen voi vaikuttaa vakavasti HIV-hoitojen onnistumiseen tulevaisuudessa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta saattaa ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.

- Myös **autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan, saattaa ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile infektiioon viittaavia oireita tai muita oireita, kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka leviää ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.

→ Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia tai tulehduksen tai infektion oireita, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- **Pahoinvointi** (kuvotus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sunlenca-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sunlenca sisältää

Vaikuttava aine on lenakapaviiri. Yksi tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg:aa lenakapaviiria.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), kopovidoni, magnesiumstearaatti (E572), poloksameeri (ks. kohta 2, *Sunlenca sisältää natriumia*).

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Sunlenca-tabletit ovat beigenvärisiä, kapselinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”62L”. Sunlenca toimitetaan 5 tablettia sisältävässä läpipainopakkauksessa, jonka ympärillä on kortti. Läpipainopakkaus on foliosuojapussissa. Foliosuojapussi sisältää silikageelikuivausainetta, joka täytyy säilyttää foliosuojapussissa suojaamassa tabletteja. Silikageeli on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmistesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.