

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 464 mg otopina za injekciju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica s jednokratnom dozom sadrži lenakapavirnatij u količini koja odgovara 463,5 mg lenakapavira u 1,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra, žuta do smeđa otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Injekcija lijeka Sunlenca u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom (lijekovima) indicirana je za liječenje odraslih osoba s infekcijom virusom HIV-1 otpornom na više lijekova u kojih inače nije moguće uspostaviti supresivni antivirusni režim (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju mora propisati liječnik koji ima iskustva u liječenju infekcije HIV-om.

Svaku injekciju mora primijeniti zdravstveni radnik.

Prije uvođenja lenakapavira zdravstveni radnik treba pažljivo odabrati bolesnike koji će pristati na potreban raspored primjene injekcije i upozoriti ih na važnost pridržavanja rasporeda posjeta radi doziranja kako bi se održala supresija virusa i smanjio rizik od povrata virusa i mogućeg razvoja rezistencije povezane s propuštenim dozama. Nadalje, zdravstveni radnik treba upozoriti bolesnike na važnost pridržavanja optimiziranog osnovnog režima liječenja kako bi se dodatno smanjio rizik od povrata virusa i mogućeg razvoja rezistencije.

Ako dođe do prekida primjene lijeka Sunlenca, iznimno je važno prijeći na zamjenski režim antiretrovirusne terapije za potpunu supresiju ako je moguće, najkasnije 28 tjedana nakon zadnje injekcije lijeka Sunlenca (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

#### *Uvođenje lijeka*

Prvog i drugog dana liječenja preporučena doza lijeka Sunlenca iznosi 600 mg na dan primijenjena peroralno. Osmog dana liječenja preporučena doza je 300 mg primijenjena peroralno. Nakon toga, 15. dana liječenja, preporučena doza iznosi 927 mg i primjenjuje se u obliku supkutane injekcije.

Peroralne tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tabletu lijeka Sunlenca).

#### *Održavanje*

Preporučena doza je 927 mg lijeka Sunlenca primijenjena supkutanom injekcijom jednom svakih 6 mjeseci (26 tjedana) od dana zadnje injekcije (+/- 2 tjedna).

**Tablica 1: Preporučeni režim liječenja lijekom Sunlenca: raspored doziranja tijekom uvođenja lijeka i održavanja**

| Vrijeme liječenja                                             |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Doza lijeka Sunlenca: uvođenje lijeka</b>                  |                                                                    |
| 1. dan                                                        | 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)                             |
| 2. dan                                                        | 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)                             |
| 8. dan                                                        | 300 mg peroralno (tableta, 1 x 300 mg)                             |
| 15. dan                                                       | 927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml <sup>a</sup> ) |
| <b>Doza lijeka Sunlenca: održavanje</b>                       |                                                                    |
| svakih 6 mjeseci<br>(26 tjedana) <sup>b</sup><br>+/- 2 tjedna | 927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml <sup>a</sup> ) |

a Dvije injekcije, svaka primijenjena na drugo mjesto u području abdomena.

b Od dana zadnje injekcije.

#### *Propuštena doza*

Tijekom razdoblja održavanja, ako je prošlo više od 28 tjedana od zadnje injekcije i ako je klinički prikladno nastaviti s liječenjem lijekom Sunlenca, režim liječenja treba ponovno započeti od 1. dana (vidjeti tablicu 1).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl]  $\geq$  15 ml/min). Lijek Sunlenca nije ispitan u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min ili na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji) (vidjeti dio 5.2) te se stoga Sunlenca treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Lijek Sunlenca nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2) te se stoga Sunlenca treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sunlenca u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

Injekcije lijeka Sunlenca mora primjenjivati zdravstveni radnik, i to samo supkutano u abdomen (dvije injekcije, svaka primijenjena na drugo mjesto) (vidjeti dio 6.6). Injekcije lijeka Sunlenca NE smiju se primjenjivati intradermalno (vidjeti dio 4.4). Za upute o pripremi i primjeni vidjeti „Upute za uporabu“ u uputi o lijeku. „Upute za uporabu“ dostupne su i u obliku kartice u kompletu za injekciju.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 kao što su:

- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*)

(vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Rizik od rezistencije nakon prekida liječenja

Ako dođe do prekida primjene lijeka Sunlenca, iznimno je važno prijeći na zamjenski režim antiretrovirusne terapije za potpunu supresiju ako je moguće, kako bi se minimizirao rizik od razvoja rezistencije virusa, najkasnije 28 tjedana nakon zadnje injekcije lijeka Sunlenca.

Ako postoji sumnja na virološki neuspjeh, potrebno je prijeći na zamjenski režim kad god je to moguće.

#### Primjena drugih lijekova nakon prekida primjene lenakapavira

Ako dođe do prekida primjene lijeka Sunlenca, rezidualne koncentracije lenakapavira mogu ostati u sistemskoj cirkulaciji bolesnika dulje razdoblje. Te koncentracije mogu utjecati na izloženost drugim lijekovima (tj. osjetljivim supstratima CYP3A) koji su uvedeni u roku od 9 mjeseci nakon zadnje supkutane doze lijeka Sunlenca (vidjeti dio 4.5). Ne očekuje se da će te koncentracije utjecati na izloženost drugim antiretrovirusnim lijekovima koji su uvedeni nakon prekida primjene lijeka Sunlenca.

#### Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Zabilježeno je da se u stanju imunološke reaktivacije pojavljuju i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

#### Reakcije na mjestu primjene injekcije

##### *Reakcije na mjestu primjene injekcije zbog nepravilne primjene*

Nepravilna primjena (intradermalna injekcija) povezana je s ozbiljnim reakcijama na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu i vrijed. Injekcije lijeka Sunlenca smiju se primjenjivati samo supkutano (vidjeti dio 4.2).

##### *Kvržice i induracije na mjestu primjene injekcije koje sporo prolaze ili ne prolaze*

Davanje lijeka Sunlenca može uzrokovati lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući kvržice i induracije. Zdravstveni radnik treba obavijestiti bolesnike da kvržice i induracije na mjestu primjene injekcije mogu prolaziti dulje od drugih reakcija na mjestu primjene injekcije ili se možda neće ni povući. U ispitivanju CAPELLA (vidjeti dio 5.1) kvržice povezane s prvim injekcijama lijeka

Sunlenca nisu se povukle u 10 % sudionika nakon medijana praćenja od 554 dana, a povukle su se sve induracije (vidjeti dio 4.8). Mehanizam po kojem se kvržice zadržavaju na mjestu primjene injekcije u nekih sudionika nije u potpunosti poznat, no možda je povezan s prisutnošću potkožne nakupine lijeka i povezanom reakcijom na strano tijelo na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu primjene injekcije koje se ne povlače treba podvrgnuti kliničkom praćenju.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da Sunlenca ili neka druga antiretrovirusna terapija neće izliječiti HIV-infekciju i da mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om. Stoga bi ti bolesnici morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

#### Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a (npr. efavirenz) (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta), kao što je atazanavir/kobicistat (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku lenakapavira

Lenakapavir je supstrat CYP3A, P-gp-a i UGT1A1. Jaki induktori CYP3A, P-gp-a i UGT1A1, kao što je rifampicin, mogu značajno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije pa je stoga istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Umjereni induktori CYP3A i P-gp-a, kao što je efavirenz, mogu ujedno znatno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta), kao što je atazanavir/kobicistat, mogu znatno povećati koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori samo enzima CYP3A4 (npr. vorikonazol) ili jaki inhibitori enzima CYP3A4 i P-gp-a zajedno (npr. kobicistat) ne dovode do klinički značajnog povećanja izloženosti lenakapaviru.

#### Učinak lenakapavira na farmakokinetiku drugih lijekova

Lenakapavir je umjereni inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Sunlenca s osjetljivim supstratom enzima CYP3A i/ili P-gp-a uske terapijske širine. Lenakapavir nije klinički značajan inhibitor BCRP-a i ne inhibira OATP.

**Tablica 2: Interakcije lijeka Sunlenca i drugih lijekova**

| Lijekovi prema terapijskim područjima                | Učinci na koncentracije.<br>Srednja vrijednost postotka<br>promjene za AUC, C <sub>max</sub> | Preporuke koje se odnose na<br>istodobnu primjenu s lijekom<br>Sunlenca |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI</b>                  |                                                                                              |                                                                         |
| Rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg jedanput na dan) | Lenakapavir:<br>AUC: ↓84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓55 %                                       | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).               |

| Lijekovi prema terapijskim područjima                                  | Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                           | Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Sunlenca                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifabutin                                                              | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena rifabutina može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.                                        | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).                                                                   |
| <b>ANTI KONVULZIVI</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Karbamazepin<br>Fenitoin                                               | Interakcija nije ispitana.                                                                                                                                                                                                       | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).                                                                 |
| Okскарbazepin<br>Fenobarbital                                          | Istodobna primjena karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ili fenitoina s lenakapavirom može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.          | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).<br><br>Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskih antikonvulziva. |
| <b>BILJNI LIJEKOVI</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )                          | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena gospine trave može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.                                     | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).                                                                 |
| <b>ANTI RETRO VIRUSNI LIJEKOVI</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Atazanavir/kobicistat <sup>b,d,e</sup> (300 mg/150 mg jedanput na dan) | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                       | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).                                                                   |
| Efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg jedanput na dan)                    | Lenakapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                         |                                                                                                                           |
| Etravirin<br>Nevirapin<br>Tipranavir/ritonavir                         | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena etravirina, nevirapina ili tipranavira/ritonavira može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. |                                                                                                                           |
| Kobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg jedanput na dan)                   | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                       | Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.                                                                               |
| Darunavir/kobicistat <sup>b,d,h</sup> (800 mg/150 mg jedanput na dan)  | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                        |                                                                                                                           |
| Ritonavir                                                              | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena ritonavira može povećati koncentracije lenakapavira u plazmi.                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Tenofovir alafenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg)                          | Tenofovir alafenamid:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>Tenofovir <sup>k</sup> :<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                                                                                    | Nije potrebna prilagodba doze tenofovir alafenamida.                                                                      |

| Lijekovi prema terapijskim područjima                                                                            | Učinci na koncentracije.<br>Srednja vrijednost postotka<br>promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                        | Preporuke koje se odnose na<br>istodobnu primjenu s lijekom<br>Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DERIVATI ERGOTA</b>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dihidroergotamin<br>Ergotamin                                                                                    | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                                                                                                                                                                                                      | Potreban je oprez kada se dihidroergotamin ili ergotamin istodobno primjenjuju s lijekom Sunlenca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                                                                            | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije inhibitora PDE-5 u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                                                                                                                                                                                                  | Primjena inhibitora PDE-5 kod plućne arterijske hipertenzije: ne preporučuje se istodobna primjena s tadalafilom.<br><br>Primjena inhibitora PDE-5 kod erektilne disfunkcije:<br>Sildenafil: preporučuje se početna doza od 25 mg.<br>Vardenafil: ne više od 5 mg u 24-satnom razdoblju.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>za primjenu prema potrebi: ne više od 10 mg svaka 72 sata</li> <li>za primjenu jedanput na dan: doza ne smije premašiti 2,5 mg.</li> </ul>                                            |
| <b>KORTIKOSTEROIDI (za sistemsku primjenu)</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kortizon/hidrokortizon<br>Deksametazon                                                                           | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije kortikosteroida u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.<br><br>Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se smanjiti kod istodobne primjene s deksametazonom za sistemsku primjenu, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. | Istodobna primjena lijeka Sunlenca s kortikosteroidima čija se izloženost znatno povećava zbog djelovanja inhibitora enzima CYP3A, može povećati rizik od pojave Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Započnite s primjenom najniže početne doze i pažljivo titrirajte dozu uz praćenje sigurnosti primjene.<br><br>Potreban je oprez kod istodobne primjene deksametazona za sistemsku primjenu i lijeka Sunlenca, osobito tijekom dugotrajne primjene. Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskog kortikosteroida. |
| <b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                                                        | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                                                                                                                                                                                                      | Započnite s primjenom najniže početne doze lovastatina i simvastatina te pažljivo titrirajte doze uz praćenje sigurnosti primjene (npr. miopatiju).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Atorvastatin                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nije potrebna prilagodba doze atorvastatina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (jedna doza od 2 mg primijenjena istodobno ili 3 dana nakon primjene lenakapavira) | Pitavastatin:<br>AUC:↔<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nije potrebna prilagodba doze pitavastatina i rosuvastatina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (jedna doza od 5 mg)                                                               | Rosuvastatin:<br>AUC:↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> :↑ 57 %                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Lijekovi prema terapijskim područjima                                                           | Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                           | Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Sunlenca                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIARITMICI</b>                                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Digoksin                                                                                        | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije digoksina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                      | Potreban je oprez te se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tijekom terapije.                                                                                                                                                           |
| <b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>                                                                       |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; istodobna primjena)                | Midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                 | Potreban je oprez kada se midazolam ili triazolam istodobno primjenjuju s lijekom Sunlenca.                                                                                                                                                      |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; 1 dan nakon primjene lenakapavira) | Midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Triazolam                                                                                       | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije triazolama u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANTIKOAGULANSI</b>                                                                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)<br>Rivaroksaban<br>Dabigatran<br>Edoksaban                | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije DOAK-a u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                         | Zbog mogućeg rizika od pojave krvarenja, može biti potrebna prilagodba doze DOAK-a. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za DOAK za više informacija o primjeni u kombinaciji s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A i/ili inhibitorima P-gp-a. |
| <b>ANTIMIKOTICI</b>                                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vorikonazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg dvaput na dan/200 mg dvaput na dan)                      | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                              | Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.                                                                                                                                                                                                      |
| Itrakonazol<br>Ketokonazol                                                                      | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s itraconazolom ili ketokonazolom. |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANTAGONISTI H2 RECEPTORA</b>                                                                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg jedanput na dan, 2 sata prije primjene lenakapavira)            | Famotidin:<br>AUC: ↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                | Nije potrebna prilagodba doze famotidina.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ORALNA KONTRACEPCIJA</b>                                                                     |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Etinilestradiol<br>Progestini                                                                   | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije etinilestradiola i progestina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.  | Nije potrebna prilagodba doze etinilestradiola i progestina.                                                                                                                                                                                     |



| <b>Lijekovi prema terapijskim područjima</b>                          | <b>Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C<sub>max</sub></b>                                   | <b>Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Sunlenca</b>       |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>HORMONSKA TERAPIJA KOJA POTVRĐUJE SPOL</i></b>                  |                                                                                                                                |                                                                                |
| 17β-estradiol<br>Antiandrogeni lijekovi<br>Progestogen<br>Testosteron | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom. | Nije potrebna prilagodba doze navedene hormonske terapije koja potvrđuje spol. |

- a Natašte.
- b To je ispitivanje provedeno primjenom jedne doze lenakapavira od 300 mg primijenjene peroralno.
- c Ocijenjen kao jaki induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a i UGT-a.
- d Nakon obroka.
- e Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor UGT1A1 i P-gp-a.
- f Ocijenjen kao umjereni induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a.
- g Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor P-gp-a.
- h Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor i induktor P-gp-a.
- i To je ispitivanje provedeno primjenom jedne doze lenakapavira od 600 mg nakon režima udarne doze od 600 mg dvaput na dan tijekom 2 dana, pojedinačne doze lenakapavira od 600 mg primijenjene su sa svakim istodobno primijenjenim lijekom.
- j Ocijenjen kao supstrat P-gp-a.
- k Tenofoviralfenamid se konvertirao u tenofovir *in vivo*.
- l Ocijenjen kao supstrat OATP-a.
- m Ocijenjen kao supstrat BCRP-a.
- n Ocijenjen kao supstrat enzima CYP3A.
- o Glavni aktivni metabolit midazolama.
- p Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A.
- q To je ispitivanje provedeno primjenom udarne doze od 400 mg vorikonazola dvaput na dan tijekom jednog dana, nakon koje je slijedila doza održavanja od 200 mg dvaput na dan.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lenakapavira u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj fetusa, okot ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Sunlenca tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje lijekom Sunlenca.

### Dojenje

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Nije poznato izlučuje li se lenakapavir u majčino mlijeko. Nakon primjene lenakapavira u štakora tijekom skotnosti i laktacije, niske razine lenakapavira bile su otkrivene u plazmi mladunčadi štakora u razdoblju sisanja, ali nije imao učinke na ovu mladunčad.

### Plodnost

Nema podataka o učinku lenakapavira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinak lenakapavira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da lijek Sunlenca neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih sudionika s infekcijom virusom HIV-a i velikim iskustvom liječenja bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (76 %) i mučnina (6 %).

### Tablični popis nuspojava

Tablični popis nuspojava prikazan je u tablici 3. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 3: Tablični popis nuspojava**

| Učestalost <sup>a</sup>                              | Nuspojava                                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>                |                                                    |
| nepoznato                                            | upalni sindrom imunološke rekonstitucije           |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                  |                                                    |
| često                                                | mučnina                                            |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> |                                                    |
| vrlo često                                           | reakcije na mjestu primjene injekcije <sup>b</sup> |

a Učestalost temeljena na svim sudionicima (kohorte 1 i 2) u ispitivanju CAPELLA (vidjeti dio 5.1).

b Uključuje oticanje na mjestu primjene injekcije, bol, kvržicu, eritem, induraciju, svrbež, ekstrapazaciju, nelagodu, masu, hematom, edem i vrijed kao nuspojave iz ispitivanja CAPELLA, te nuspojavu nekroze zabilježenu tijekom razdoblja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Upalni sindrom imunološke rekonstitucije*

U bolesnika s HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije*

Do 156. tjedna liječenja većina sudionika imala je blage (1. stupnja, 54 %) ili umjerene (2. stupnja, 17 %) reakcije na mjestu primjene injekcije. U šest posto (4/72) sudionika pojavila se teška reakcija na mjestu primjene injekcije 3. stupnja koja se povukla u medijanu vremena od 15 dana (u rasponu od 1 do 71). Ni u jednog sudionika nije se pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije 4. stupnja. Medijan vremena do povlačenja svih reakcija na mjestu primjene injekcije, osim kvržica i induracija, iznosio je 5 dana. Medijan vremena do povlačenja kvržica i induracija povezanih s prvim injekcijama lijeka Sunlenca iznosio je 191 (Q1, Q3: 71, 366) odnosno 113 (Q1, Q3: 29, 224) dana. Nakon medijana praćenja od 554 dana, kvržice povezane s prvim injekcijama lijeka Sunlenca nisu se povukle u 10 % (7/72) sudionika. Povukle su se sve induracije povezane s prvim injekcijama lijeka Sunlenca.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Sunlenca obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika. Budući da je lenakapavir u visokom postotku vezan za proteine, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05AX31

#### Mehanizam djelovanja

Lenakapavir u više stadija selektivno inhibira funkciju kapside virusa HIV-1 na način da se direktno veže na dodirnu površinu između podjedinica proteina kapside. Lenakapavir inhibira replikaciju virusa HIV-1 ometanjem višestrukih, bitnih koraka virusnog životnog ciklusa, uključujući nuklearni unos provirusne DNA virusa HIV-1 posredovan kapsidom (blokiranjem vezanja proteina za nuklearni unos za kapsidu), sastavljanje i otpuštanje virusa (ometajući funkcioniranje gag/gag-pol, smanjenjem proizvodnje podjedinica proteina kapside) i formiranje jezgre kapside (ometanjem brzine spajanja podjedinica kapside, što dovodi do deformiranih kapsida).

#### Antivirusno djelovanje i selektivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lenakapavira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4<sup>+</sup> T-limfocitima. Vrijednosti EC<sub>50</sub> i selektivnosti (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) kretale su se u rasponu od 30 do 190 pM odnosno od 140 000 do > 1 670 000 za divlji tip virusa HIV-1. Vrijednost EC<sub>95</sub> lenakapavira prilagođena za vezivanje proteina iznosila je 4 nM (3,87 ng po ml) u liniji MT-4 T-stanica za divlji tip virusa HIV-1.

U ispitivanju lenakapavira u kombinaciji s predstavnicima glavnih skupina antiretrovirusnih lijekova (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze [engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTIs], nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze [engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTIs], inhibitori prijenosa lanca integraze [engl. *integrase strand-transfer inhibitors*, INSTIs] i inhibitori proteaze [engl. *protease inhibitors*, PIs]), opaženi su sinergistički antivirusni učinci. Nije opažen antagonizam kod navedenih kombinacija.

Lenakapavir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bio 15 do 25 puta manje aktivan protiv izolata HIV-2 u odnosu na HIV-1.

#### Rezistencija

##### *U kulturi stanica*

U kulturi stanica odabrane su varijante virusa HIV-1 smanjene osjetljivosti na lenakapavir. Odabiri *in vitro* rezistencije s lenakapavirom pokazali su 7 mutacija u proteinima kapside: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N pojedinačno ili u dvostrukoj kombinaciji. Fenotipska osjetljivost na lenakapavir smanjila se od 4 do > 3226 puta u odnosu na divlji tip virusa. Varijante virusa HIV-1, čija se osjetljivost na lenakapavir smanjila > 10 puta u odnosu na divlji tip virusa, pokazale su smanjenu sposobnost replikacije u primarnim ljudskim CD4<sup>+</sup> T-limfocitima i makrofagima (0,03 – 28 % odnosno 1,9 – 72 % divljeg tipa virusa).

U ispitivanju GS-US-200-4625 (CAPELLA) 39 % (28/72) sudionika s velikim iskustvom liječenja ispunilo je kriterije za analize rezistencije do 156. tjedna (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopija/ml kod potvrđenog virološkog neuspjeha [suboptimalni virološki odgovor u 4. tjednu, virološki povratni učinak ili viremija pri zadnjem posjetu]) i ispitivani su na pojavu mutacije povezane s primjenom lenakapavira. Mutacije kapside povezane s primjenom lenakapavira pronađene su u 19,0 % (n = 14) navedenih sudionika. Mutacija proteina kapside M66I opažena je u 8,3 % (n = 6) sudionika, sama ili u kombinaciji s drugim mutacijama kapside povezanima s primjenom lijeka Sunlenca, uključujući Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T i T107T/A/C. U četiri sudionika javila se mutacija proteina kapside Q67H + K70R s mutacijom A105T i/ili T107N ili bez nje. U jednog sudionika javile su se mutacije K70N + N74K + T107T/N, u jednog samo mutacija N74D, u jednog samo mutacija Q67Q/H, a u jednog mutacije Q67K + K70H. U osam sudionika s virološkim neuspjehom javile su se supstitucije rezistentnosti na sastojke optimiziranog osnovnog režima liječenja.

Fenotipske analize pokazale su da su mutacije M66I i Q67K + K70H bile povezane sa smanjenjem osjetljivosti na lenakapavir od 234 (medijan) odnosno 167 puta u odnosu na divlji tip virusa. Obrazac rezistencije Q67H + K70R + A105T ili T107N bio je povezan s prosječno 195 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip, a obrazac Q67H + K70R bio je povezan s 15 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip. Prisutnost mutacija K70N + N74K bila je povezana s 289 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip, a mutacija Q67Q/H bila je povezana s 5,9 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip.

#### *Križna rezistencija*

*In vitro* antivirusna aktivnost lenakapavira utvrđena je protiv širokog spektra ciljanih mutanata virusa HIV-1 i izolata virusa HIV-1 dobivenih od bolesnika s rezistencijom na 4 glavne skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTIs, NNRTIs, INSTIs i PIs; n = 58), kao i protiv virusa rezistentnih na inhibitore sazrijevanja (n = 24) i protiv virusa rezistentnih na skupinu inhibitora ulaza (fostemsavir, ibalizumab, maravirok i enfuvirtid; n = 42). Ti podaci pokazuju da je lenakapavir ostao potpuno aktivan protiv svih testiranih varijanti i na taj način dokazao profil rezistencije bez preklapanja. Nadalje, na antivirusnu aktivnost lenakapavira u izolatima bolesnika nije utjecala prisutnost prirodne pojave Gag polimorfizma.

#### Učinci na elektrokardiogram

U usporednom temeljitom ispitivanju QT/QTc intervala lenakapavir nije imao klinički značajan učinak na QTcF interval. Pri izloženostima suprat terapijskim dozama lenakapavira (9 puta većim od terapijskih izloženosti lijeku Sunlenca), predviđena srednja vrijednost (gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti) produljenja QTcF intervala bila je 2,6 (4,8) ms i nije postojala veza (p = 0,36) između zabilježene koncentracije lenakapavira u plazmi i promjene QTcF intervala.

#### Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost lijeka Sunlenca u sudionika s velikim iskustvom liječenja i virusom HIV-1 rezistentnim na više lijekova temelji se na podacima dobivenim nakon 156 tjedana u djelomično randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Ispitivanje CAPELLA provedeno je u 72 sudionika s virusom HIV-1 rezistentnim na više skupina lijekova i velikim iskustvom liječenja. Sudionici su morali imati virusno opterećenje  $\geq 400$  kopija/ml, dokumentiranu rezistenciju na najmanje dva antiretrovirusna lijeka iz svake od najmanje 3 od 4 skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTI, NNRTI, PI i INSTI) i ne više od 2 potpuno aktivna antiretrovirusna lijeka iz 4 skupine antiretrovirusnih lijekova preostala na početku liječenja zbog rezistencije, nepodnošenja, pristupa lijeku, kontraindikacije ili drugih sigurnosnih pitanja.

Ispitivanje je obuhvatilo dvije kohorte. Sudionici su bili uključeni u randomiziranu kohortu (kohorta 1, n = 36) ako su imali smanjenje HIV-1 RNA  $< 0,5 \log_{10}$  u odnosu na posjet probira. Sudionici su bili uključeni u nerandomiziranu kohortu (kohorta 2, n = 36) ako su imali smanjenje HIV-1 RNA  $\geq 0,5 \log_{10}$  u odnosu na posjet probira ili nakon što je kohorta 1 dosegla svoju planiranu veličinu

uzorka. Sudionici su primili 600 mg, 600 mg i 300 mg lenakapavira peroralno 1., 2. odnosno 8. dana nakon čega su primili 927 mg supkutano 15. dana i 927 mg supkutano svakih 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 5.2).

U razdoblju 14-dnevne funkcionalne monoterapije sudionici u kohorti 1 bili su randomizirani u omjeru 2:1 u slijepim uvjetima kako bi primali bilo lijek Sunlenca ili placebo, dok su nastavili liječenje svojim neuspjelim režimom. Nakon razdoblja funkcionalne monoterapije sudionici koji su primali lijek Sunlenca nastavili su primati lijek Sunlenca uz optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*, OBR), a sudionici koji su tijekom toga razdoblja primali placebo započeli su liječenje lijekom Sunlenca uz primjenu OBR-a.

Većina sudionika u kohorti 1 bili su muškarci (72 %), bijele rase (46 %) ili crne rase (46 %) te u dobi između 24 i 71 godine (srednja vrijednost [SD]: 52 [11,2] godine). Na početku liječenja medijan virusnog opterećenja i broja CD4<sup>+</sup> stanica iznosio je 4,5 log<sub>10</sub> kopija/ml (u rasponu od 2,33 do 5,40) odnosno 127 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od 6 do 827). Većina sudionika (53 %) nije imala potpuno aktivne lijekove u sklopu svojega početnog neuspjelog režima.

Sudionici u kohorti 2 počeli su primati lijek Sunlenca i OBR 1. dana.

Većina sudionika u kohorti 2 bili su muškarci (78 %), bijele rase (36 %), crne rase (31 %) ili azijskog porijekla (33 %) te u dobi između 23 i 78 godina (srednja vrijednost [SD]: 48 [13,7] godina). Na početku liječenja medijan virusnog opterećenja i broja CD4<sup>+</sup> stanica iznosio je 4,5 log<sub>10</sub> kopija/ml (u rasponu od 1,28 do 5,70) odnosno 195 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od 3 do 1296). U kohorti 2 31 % sudionika nije imalo potpuno aktivne lijekove, 42 % je imalo 1 potpuno aktivni lijek, dok je 28 % njih imalo 2 ili više potpuno aktivnih lijekova u sklopu njihovog početnog neuspjelog režima.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio sudionika u kohorti 1 koji su postigli smanjenje HIV-1 RNA od početne vrijednosti  $\geq 0,5$  log<sub>10</sub> kopija/ml na kraju razdoblja funkcionalne monoterapije. Rezultati analize mjere primarnog ishoda dokazali su superiornost lijeka Sunlenca u odnosu na placebo, kako je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4: Udio sudionika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja  $\geq 0,5$  log<sub>10</sub> (kohorta 1)**

|                                                                                                              | <b>Sunlenca<br/>(n = 24)</b>          | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Udio sudionika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja <math>\geq 0,5</math> log<sub>10</sub></b> | 87,5 %                                | 16,7 %                      |
| <b>Terapijska razlika (95 %-tni CI); p-vrijednost</b>                                                        | 70,8 % (34,9 % do 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Rezultati u 26., 52. i 156. <sup>c</sup> tjednu prikazani su u tablici 5 i tablici 6.

**Tablica 5: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml i < 200 kopija/ml) u 26. tjednu<sup>a</sup>, 52. tjednu<sup>b</sup> i 156. tjednu<sup>c</sup> kod primjene lijeka Sunlenca uz OBR u ispitivanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                                                                                                                  | Sunlenca plus OBR    |                      |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | 26. tjedan<br>n = 36 | 52. tjedan<br>n = 36 | 156. tjedan<br>n = 34 <sup>d</sup> |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml</b>                                                                                                               | 81 %                 | 83 %                 | 65 % <sup>e</sup>                  |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 200 kopija/ml</b>                                                                                                              | 89 %                 | 86 %                 | 68 % <sup>f</sup>                  |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml<sup>g</sup></b>                                                                                                      | 19 %                 | 14 %                 | 18 %                               |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 200 kopija/ml<sup>g</sup></b>                                                                                                     | 11 %                 | 11 %                 | 15 %                               |
| <b>Bez viroloških podataka u okviru 26., 52. ili 156. tjedna</b>                                                                                 | 0                    | 3 %                  | 18 %                               |
| Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti <sup>h</sup>                                                                  | 0                    | 0                    | 3 %                                |
| Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga <sup>i</sup> i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ili < 200 kopija/ml | 0                    | 3 %                  | 9 %                                |
| Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan                                                                     | 0                    | 0                    | 6 %                                |

a Okvir 26. tjedna bio je između 184. i (uključivo) 232. dana.

b Okvir 52. tjedna bio je između 324. i (uključivo) 414. dana.

c Okvir 156. tjedna bio je između 1052. i (uključivo) 1142. dana.

d Dva sudionika koja su završila ispitivanje CAPELLA prije 156. tjedna isključena su iz analize.

e Na temelju analize nedostaje = isključeno za pripisivanje vrijednosti koje nedostaju, 82 % (23/28) sudionika imalo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 156. tjednu.

f Na temelju analize nedostaje = isključeno za pripisivanje vrijednosti koje nedostaju, 86 % (24/28) sudionika imalo je HIV-1 RNA < 200 kopija/ml u 156. tjednu.

g Obuhvaća sudionike koji su imali ≥ 50 kopija/ml odnosno ≥ 200 kopija/ml u okviru 26., 52. ili 156. tjedna; sudionike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; sudionike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica štetnih događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti te su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml odnosno ≥ 200 kopija/ml.

h Obuhvaća sudionike koji su prekinuli liječenje zbog štetnih događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do završetka vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

i Obuhvaća sudionike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu bili štetni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

**Tablica 6: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) prema početnim kovarijatama u 26. tjednu<sup>a</sup>, 52. tjednu<sup>b</sup> i 156. tjednu<sup>c</sup> kod primjene lijeka Sunlenca uz OBR u ispitivanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                           | Sunlenca plus OBR    |                      |                       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                                                           | 26. tjedan<br>n = 36 | 52. tjedan<br>n = 36 | 156. tjedan<br>n = 34 |
| <b>Početno virusno opterećenje u plazmi (kopije/ml)</b>   |                      |                      |                       |
| ≤ 100 000                                                 | 86 % (25/29)         | 86 % (25/29)         | 67 % (18/27)          |
| > 100 000                                                 | 57 % (4/7)           | 71 % (5/7)           | 57 % (4/7)            |
| <b>Početni broj stanica CD4+ (stanica/mm<sup>3</sup>)</b> |                      |                      |                       |
| < 200                                                     | 78 % (21/27)         | 78 % (21/27)         | 58 % (15/26)          |
| ≥ 200                                                     | 89 % (8/9)           | 100 % (9/9)          | 88 % (7/8)            |
| <b>Početni profil rezistencije na INSTI</b>               |                      |                      |                       |
| S rezistencijom na INSTI                                  | 85 % (23/27)         | 81 % (22/27)         | 62 % (16/26)          |
| Bez rezistencije na INSTI                                 | 63 % (5/8)           | 88 % (7/8)           | 71 % (5/7)            |
| <b>Broj potpuno aktivnih ARV lijekova u OBR-u</b>         |                      |                      |                       |
| 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)          |

|                                           | Sunlenca plus OBR    |                      |                       |
|-------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                                           | 26. tjedan<br>n = 36 | 52. tjedan<br>n = 36 | 156. tjedan<br>n = 34 |
| <b>Primjena DTG-a i/ili DRV-a u OBR-u</b> |                      |                      |                       |
| S DTG-om i DRV-om                         | 83 % (10/12)         | 83 % (10/12)         | 58 % (7/12)           |
| S DTG-om, bez DRV-a                       | 83 % (5/6)           | 83 % (5/6)           | 60 % (3/5)            |
| Bez DTG-a, s DRV-om                       | 78 % (7/9)           | 89 % (8/9)           | 67 % (6/9)            |
| Bez DTG-a ili DRV-a                       | 78 % (7/9)           | 78 % (7/9)           | 75 % (6/8)            |

ARV = antiretrovirusni; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibitor prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand-transfer inhibitor*); OBR = optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*)

- a Okvir 26. tjedna bio je između 184. i (uključivo) 232. dana.
- b Okvir 52. tjedna bio je između 324. i (uključivo) 414. dana.
- c Okvir 156. tjedna bio je između 1052. i (uključivo) 1142. dana.

U kohorti 1 je u 26., 52. i 156. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja CD4+ stanica iznosila 81 stanicu/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -101 do 522), 82 stanice/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -194 do 467) i 157 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -93 do 659).

U kohorti 2 je u 26., 52. i 156. tjednu 81 % (29/36), 72 % (26/36) i 58 % (21/36) sudionika postiglo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml te je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja CD4+ stanica iznosila 98 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -103 do 459), 113 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -124 do 405) i 173 stanice/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -168 do 455).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sunlenca u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost lenakapaviru (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> i C<sub>trough</sub>) bila je 29 % do 84 % veća u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja u odnosu na sudionike bez infekcije virusom HIV-1.

#### Apsorpcija

##### *Supkutana primjena*

Lenakapavir se u potpunosti apsorbira nakon supkutane primjene. Zbog sporog otpuštanja s mjesta supkutane primjene profil apsorpcije supkutano primijenjenog lenakapavira je složen te se vršne koncentracije u plazmi postižu 84 dana nakon primjene doze.

##### *Peroralna primjena*

Lenakapavir se apsorbira nakon peroralne primjene pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu približno 4 sata nakon primjene lijeka Sunlenca. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene lenakapavira bila je niska (približno 6 do 10 %). Lenakapavir je supstrat P-gp-a.

Vrijednosti AUC, C<sub>max</sub> i T<sub>max</sub> lenakapavira bile su usporedive nakon primjene obroka s niskim udjelom masti (~400 kcal, 25 % masti) ili visokim udjelom masti (~1000 kcal, 50 % masti) u odnosu na primjenu natašte. Lenakapavir se može primijeniti peroralno bez obzira na unos hrane.

##### *Farmakokinetički parametri*

Simulirana izloženost lenakapaviru u stanju dinamičke ravnoteže nakon preporučenog režima doziranja u sudionika s infekcijom virusom HIV-a i velikim iskustvom liječenja prikazana je u tablici 7.

**Tablica 7: Farmakokinetički parametri lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene**

| Parametar<br>Srednja vrijednost<br>(% CV) <sup>a</sup> | 1. i 2. dan: 600 mg (peroralno), 8. dan: 300 mg (peroralno), 15. dan: 927 mg (s.c.) |                                    |                                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                        | Od 1. do 15. dana                                                                   | Od 15. dana do kraja<br>6. mjeseca | U stanju dinamičke<br>ravnoteže |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)                            | 69,6 (56)                                                                           | 87 (71,8)                          | 97,2 (70,3)                     |
| AUC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)                        | 15 600 (52,9)                                                                       | 250 000 (66,6)                     | 300 000 (68,5)                  |
| C <sub>trough</sub><br>(ng/ml)                         | 35,9 (56,8)                                                                         | 32,7 (88)                          | 36,2 (90,6)                     |

CV = koeficijent varijacije (engl. *Coefficient of Variation*); s.c. = supkutano (engl. *subcutaneous*)

a Simulirana izloženost koja koristi analizu populacijske farmakokinetike.

### Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike volumen distribucije lenakapavira u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 976 litara u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja.

Lenakapavir je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme (približno 99,8 %, na temelju *in vivo* podataka).

### Biotransformacija

Nakon pojedinačne intravenske doze radioaktivno obilježenog lenakapavira u zdravih sudionika, 76 % ukupne radioaktivnosti pronađeno je u stolici i < 1 % u mokraći. Nepromijenjeni lenakapavir bio je prevladavajući dio u plazmi (69 %) i stolici (33 %). Metabolizam je igrao manje važnu ulogu u eliminaciji lenakapavira. Lenakapavir se metabolizirao putem oksidacije, N-dealkilacije, hidrogenacije, hidrolize amida, glukuronidacije, konjugacije s heksozom, konjugacije s pentoatomom i konjugacije s glutationom; primarno putem enzima CYP3A i UGT1A1. Nijedan pojedinačni cirkulirajući metabolit nije činio > 10 % izloženosti u plazmi povezane s lijekom.

### Eliminacija

Medijan poluvijeka nakon peroralne i supkutane primjene kretao se u rasponu od 10 do 12 dana odnosno od 8 do 12 tjedana. Na temelju analize populacijske farmakokinetike klirens lenakapavira iznosio je 3,62 l/h u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lenakapavira nakon peroralne primjene jedne doze bila je nelinearna i manje nego proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 1800 mg.

Farmakokinetika lenakapavira nakon primjene jedne doze u obliku supkutane injekcije (309 mg/ml) bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 309 do 927 mg.

### Druge posebne populacije

#### *Dob, spol i rasa*

Analize populacijske farmakokinetike na temelju podataka iz ispitivanja u odraslih osoba, uključujući ograničen broj starijih sudionika (n = 5; ≥ 65 do 78 godina), nisu otkrile nikakve klinički značajne razlike u izloženosti lenakapaviru nastale zbog dobi, spola, rase / etničke pripadnosti ili tjelesne težine.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju faze 1 provedenom u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Srednja vrijednost izloženosti lenakapaviru (ukupna i nevezana) bila je 1,47 do 2,84 odnosno 2,61 do 5,03 puta



veća za  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) u odnosu na sudionike s normalnom funkcijom jetre. Međutim, to se povećanje ne smatra klinički značajnim na temelju povezanosti izloženosti i odgovora na lenakapavir. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju provedenom u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 15$  i  $< 30$  ml/min). Izloženost lenakapaviru povećala se (84 % i 162 % za  $AUC_{inf}$  odnosno  $C_{max}$ ) u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega; međutim, to se povećanje nije smatralo klinički značajnim. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, uključujući one na dijalizi (vidjeti dio 4.2). Budući da je lenakapavir približno 99,8 % vezan za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost lenakapaviru.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Lenakapavir nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Lenakapavir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima pri dozama do 300 mg/kg jednom svakih 13 tjedana, što je rezultiralo izloženosti približno 60 puta većom od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude (engl. *recommended human dose*, RHD).

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, liječenje lenakapavirom izazvalo je nastanak supkutanih primarnih sarkoma povezanih s fibrozom i upalom prisutnom na mjestu primjene injekcije u životinja kojima je primjenjivana doza od 927 mg/kg jednom svakih 13 tjedana. Kod primjene visoke doze sarkomi su se pojavili u 11/110 životinja; svaka životinja imala je do 16 mjesta primjene injekcije – što je odgovaralo incidenciji manjoj od 1 % ukupnog broja mjesta primjene injekcija u svih životinja pri visokoj dozi. Koncentracije lijeka na mjestima primjene depo injekcija teško je odrediti, ali sistemski gledano, doza od 927 mg/kg odgovara izloženosti 44 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), doza od 309 mg/kg odgovara izloženosti 25 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Štakori su skloni nastanku sarkoma na mjestu primjene supkutane injekcije, ali se klinička važnost ne može isključiti s obzirom na dugo trajanje depoa lijeka u ljudi. Ni pri jednoj dozi nije bilo neoplazmi povezanih sa sistemskom izloženosti lenakapaviru.

U mladunčadi ženki štakora i kunića koje su primale lenakapavir tijekom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih učinaka na razvojne faze.

Izloženost lenakapaviru koja je bila do 8 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude (RHD) nije utjecala na plodnost mužjaka i ženki štakora. Izloženost do 21 odnosno 172 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude nije utjecala na embriofetalni razvoj štakora i kunića. Izloženost do 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude nije utjecala na prenatalni i postnatalni razvoj štakora.

Prijenos lenakapavira s majke štakora na novookočene štakore opažen je u ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, ali nije poznato provodi li se prijenos putem placente ili majčinog mlijeka; stoga nije poznat potencijal lenakapavira da prijeđe u placentu ili se izluči u majčino mlijeko u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

makrogol (E1521)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. S mikrobiološkog stanovišta, injekcije se moraju primijeniti čim se otopina izvuče u štrcaljke. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 4 sata na temperaturi od 25 °C izvan pakiranja.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Injekcija lijeka Sunlenca pakirana je u komplet za doziranje koji sadrži:

- 2 prozirne staklene bočice od kojih svaka sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Bočice su zatvorene elastomernim čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapicom.
- 2 uređaja za priključivanje bočice, 2 štrcaljke za jednokratnu uporabu i 2 sigurnosne igle za supkutanu injekciju (22 G, 12,7 mm).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjenjuje se aseptičnom tehnikom. Prije primjene otopinu u bočicama treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Injekcija lijeka Sunlenca žuta je do smeđa otopina. Nemojte primjenjivati injekciju lijeka Sunlenca ako je otopina promijenila boju ili ako sadrži čestice. Kada se otopina izvuče iz bočica, supkutane injekcije treba primijeniti što je prije moguće.

Dijelovi kompleta za injekciju namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu. Potrebno je upotrijebiti uređaj za priključivanje bočice. Za cijelu dozu potrebne su dvije injekcije od 1,5 ml.

Cjelovite upute za primjenu i rukovanje injekcijom lijeka Sunlenca navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu“).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1671/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 300 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži lenakapavirnatrj u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta)

Filmom obložene tablete bež boje, oblika kapsule, dimenzija 10 mm x 21 mm, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i „62L“ na drugoj strani tablete.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Tableta lijeka Sunlenca u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom (lijekovima) indicirana je za liječenje odraslih osoba s infekcijom virusom HIV-1 otpornom na više lijekova u kojih inače nije moguće uspostaviti supresivni antivirusni režim, kao peroralna udarna doza prije primjene dugodjelujuće injekcije lenakapavira (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju mora propisati liječnik koji ima iskustva u liječenju infekcije HIV-om.

Prije uvođenja lenakapavira zdravstveni radnik treba pažljivo odabrati bolesnike koji će pristati na potreban raspored primjene injekcije i upozoriti ih na važnost pridržavanja rasporeda posjeta radi doziranja kako bi se održala supresija virusa i smanjio rizik od povrata virusa i mogućeg razvoja rezistencije povezane s propuštenim dozama. Nadalje, zdravstveni radnik treba upozoriti bolesnike na važnost pridržavanja optimiziranog osnovnog režima liječenja kako bi se dodatno smanjio rizik od povrata virusa i mogućeg razvoja rezistencije.

#### Doziranje

Uvođenje liječenja lenakapavirom zahtijeva da se filmom obložene tablete lijeka Sunlenca uzmu kao peroralna udarna doza prije primjene injekcije lijeka Sunlenca.

#### Uvođenje lijeka

Prvog i drugog dana liječenja preporučena doza lijeka Sunlenca iznosi 600 mg na dan primijenjena peroralno. Osmog dana liječenja preporučena doza je 300 mg primijenjena peroralno. Nakon toga, 15. dana liječenja, preporučena doza iznosi 927 mg i primjenjuje se u obliku supkutane injekcije.

**Tablica 1: Preporučeni režim liječenja lijekom Sunlenca: uvođenje lijeka**

| Vrijeme liječenja | Doza lijeka Sunlenca: uvođenje lijeka                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1. dan            | 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)                             |
| 2. dan            | 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)                             |
| 8. dan            | 300 mg peroralno (tableta, 1 x 300 mg)                             |
| 15. dan           | 927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml <sup>a</sup> ) |

a Dvije injekcije, svaka primijenjena na drugo mjesto u području abdomena.

#### *Propuštena doza*

Ako je 2. dana (600 mg) propuštena peroralna doza i prošlo je:

- manje od 6 dana, bolesnik treba uzeti 600 mg što je prije moguće i 300 mg 8. dana
- 6 ili više dana, bolesnik treba uzeti 600 mg što je prije moguće i 300 mg 15. dana.

Ako je 8. dana (300 mg) propuštena peroralna doza i prošlo je:

- manje od 6 dana, bolesnik treba uzeti 300 mg što prije
- 6 ili više dana, bolesnik treba uzeti 300 mg 15. dana.

Bez obzira kada je uzeta peroralna doza 2. ili 8. dana, supkutanu injekciju treba primijeniti 15. dana, kako je opisano u tablici 1.

Ako bolesnik povratu unutar 3 sata od uzimanja peroralne doze lijeka Sunlenca, treba uzeti drugu peroralnu dozu. Ako bolesnik povratu, a prošlo je više od 3 sata od uzimanja peroralne doze lijeka Sunlenca, nema potrebe za uzimanjem druge peroralne doze lijeka Sunlenca i treba nastaviti s režimom doziranja prema rasporedu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $[CrCl] \geq 15$  ml/min). Lijek Sunlenca nije ispitan u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ( $CrCl < 15$  ml/min ili na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji) (vidjeti dio 5.2) te se stoga Sunlenca treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sunlenca u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Lijek Sunlenca nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2) te se stoga Sunlenca treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sunlenca u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete lijeka Sunlenca treba uzeti kroz usta, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Filmom obložena tableta ne smije se žvakati, drobiti ili lomiti, jer učinci na apsorpciju lenakapavira nisu ispitani.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 kao što su:

- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*)

(vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Zabilježeno je da se u stanju imunološke reaktivacije pojavljuju i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da Sunlenca ili neka druga antiretrovirusna terapija neće izliječiti HIV-infekciju i da mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om. Stoga bi ti bolesnici morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

#### Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a (npr. efavirenz) (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta), kao što je atazanavir/kobicistat (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

#### Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku lenakapavira

Lenakapavir je supstrat CYP3A, P-gp-a i UGT1A1. Jaki induktori CYP3A, P-gp-a i UGT1A1, kao što je rifampicin, mogu značajno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije pa je stoga istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Umjereni induktori CYP3A i P-gp-a, kao što je efavirenz, mogu ujedno znatno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta), kao što je atazanavir/kobicistat, mogu znatno povećati koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori samo enzima CYP3A4 (npr. vorikonazol) ili jaki inhibitori enzima CYP3A4 i P-gp-a zajedno (npr. kobicistat) ne dovode do klinički značajnog povećanja u izloženosti lenakapaviru.

#### Učinak lenakapavira na farmakokinetiku drugih lijekova

Lenakapavir je umjereni inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Sunlenca s osjetljivim supstratom enzima CYP3A i/ili P-gp-a uske terapijske širine. Lenakapavir nije klinički značajan inhibitor BCRP-a i ne inhibira OATP.

**Tablica 2: Interakcije lijeka Sunlenca i drugih lijekova**

| Lijekovi prema terapijskim područjima                | Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                    | Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Sunlenca                                                         |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
| Rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg jedanput na dan) | Lenakapavir:<br>AUC: ↓84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓55 %                                                                                                                                                                                                    | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).                                                                 |
| Rifabutin                                            | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena rifabutina može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.                                                                 | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).                                                                   |
| <b>ANTI KONVULZIVI</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
| Karbamazepin<br>Fenitoin                             | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ili fenitoina s lenakapavirom može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).                                                                 |
| Okskarbazepin<br>Fenobarbital                        |                                                                                                                                                                                                                                                           | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).<br><br>Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskih antikonvulziva. |
| <b>BILJNI LIJEKOVI</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
| Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )        | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena gospine trave može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.                                                              | Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).                                                                 |

| Lijekovi prema terapijskim područjima                                     | Učinci na koncentracije.<br>Srednja vrijednost postotka<br>promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                     | Preporuke koje se odnose na<br>istodobnu primjenu s lijekom<br>Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVİ</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Atazanavir/kobicistat <sup>b,d,e</sup><br>(300 mg/150 mg jedanput na dan) | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                       | Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg jedanput na dan)                       | Lenakapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Etravirin<br>Nevirapin<br>Tipranavir/ritonavir                            | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena etravirina, nevirapina ili tipranavira/ritonavira može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg jedanput na dan)                      | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                       | Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Darunavir/kobicistat <sup>b,d,h</sup><br>(800 mg/150 mg jedanput na dan)  | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ritonavir                                                                 | Interakcija nije ispitana.<br><br>Istodobna primjena ritonavira može povećati koncentracije lenakapavira u plazmi.                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Tenofoviralfenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg)                               | Tenofoviralfenamid:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>Tenofovir <sup>k</sup> :<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                                                                                      | Nije potrebna prilagodba doze tenofoviralfenamida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>DERIVATI ERGOTA</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dihidroergotamin<br>Ergotamin                                             | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                                                                                                   | Potreban je oprez kada se dihidroergotamin ili ergotamin istodobno primjenjuju s lijekom Sunlenca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                                     | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije inhibitora PDE-5 u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                                                                                               | Primjena inhibitora PDE-5 kod plućne arterijske hipertenzije: ne preporučuje se istodobna primjena s tadalafilom.<br><br>Primjena inhibitora PDE-5 kod erektilne disfunkcije:<br>Sildenafil: preporučuje se početna doza od 25 mg.<br>Vardenafil: ne više od 5 mg u 24-satnom razdoblju.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>za primjenu prema potrebi: ne više od 10 mg svaka 72 sata</li> <li>za primjenu jedanput na dan: doza ne smije premašiti 2,5 mg.</li> </ul> |



| Lijekovi prema terapijskim područjima                                                                            | Učinci na koncentracije.<br>Srednja vrijednost postotka<br>promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                               | Preporuke koje se odnose na<br>istodobnu primjenu s lijekom<br>Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KORTIKOSTEROIDI (za sistemsku primjenu)</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kortizon/hidrokortizon<br>Deksametazon                                                                           | <p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Koncentracije kortikosteroida u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.</p> <p>Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se smanjiti kod istodobne primjene s deksametazonom za sistemsku primjenu, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.</p> | <p>Istodobna primjena lijeka Sunlenca s kortikosteroidima čija se izloženost znatno povećava zbog djelovanja inhibitora enzima CYP3A, može povećati rizik od pojave Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Započnite s primjenom najniže početne doze i pažljivo titrirajte dozu uz praćenje sigurnosti primjene.</p> <p>Potreban je oprez kod istodobne primjene deksametazona za sistemsku primjenu i lijeka Sunlenca, osobito tijekom dugotrajne primjene. Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskog kortikosteroida.</p> |
| <b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                                                        | <p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.</p>                                                                                                                                                                                                      | <p>Započnite s primjenom najniže početne doze lovastatina i simvastatina te pažljivo titrirajte doze uz praćenje sigurnosti primjene (npr. miopatiju).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Atorvastatin                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Nije potrebna prilagodba doze atorvastatina.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (jedna doza od 2 mg primijenjena istodobno ili 3 dana nakon primjene lenakapavira) | <p>Pitavastatin:<br/>AUC:↔<br/>C<sub>max</sub>:↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Nije potrebna prilagodba doze pitavastatina i rosuvastatina.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (jedna doza od 5 mg)                                                               | <p>Rosuvastatin:<br/>AUC:↑ 31 %<br/>C<sub>max</sub>:↑ 57 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ANTIARITMICI</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Digoksin                                                                                                         | <p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Koncentracije digoksina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.</p>                                                                                                                                                                                                         | <p>Potreban je oprez te se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tijekom terapije.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Lijekovi prema terapijskim područjima                                                           | Učinci na koncentracije.<br>Srednja vrijednost postotka<br>promjene za AUC, C <sub>max</sub>                                                     | Preporuke koje se odnose na<br>istodobnu primjenu s lijekom<br>Sunlenca                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>                                                                       |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; istodobna primjena)                | Midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                 | Potreban je oprez kada se midazolam ili triazolam istodobno primjenjuju s lijekom Sunlenca.                                                                                                                                                      |
| Midazolam <sup>d,i,n</sup> (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; 1 dan nakon primjene lenakapavira) | Midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Triazolam                                                                                       | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije triazolama u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANTIKOAGULANSI</b>                                                                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)<br>Rivaroksaban<br>Dabigatran<br>Edoksaban                | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije DOAK-a u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                         | Zbog mogućeg rizika od pojave krvarenja, može biti potrebna prilagodba doze DOAK-a. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za DOAK za više informacija o primjeni u kombinaciji s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A i/ili inhibitorima P-gp-a. |
| <b>ANTIMIKOTICI</b>                                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vorikonazo <sup>l,a,b,p,q</sup> (400 mg dvaput na dan/200 mg dvaput na dan)                     | Lenakapavir:<br>AUC: ↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                              | Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.                                                                                                                                                                                                      |
| Itrakonazol<br>Ketokonazol                                                                      | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s itrakonazolom ili ketokonazolom. |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANTAGONISTI H2 RECEPTORA</b>                                                                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg jedanput na dan, 2 sata prije primjene lenakapavira)            | Famotidin:<br>AUC: ↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                | Nije potrebna prilagodba doze famotidina.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ORALNA KONTRACEPCIJA</b>                                                                     |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Etinilestradiol<br>Progestini                                                                   | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije etinilestradiola i progestina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.  | Nije potrebna prilagodba doze etinilestradiola i progestina.                                                                                                                                                                                     |
| <b>HORMONSKA TERAPIJA KOJA POTVRĐUJE SPOL</b>                                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 17β-estradiol<br>Antiandrogeni lijekovi<br>Progestogen<br>Testosteron                           | Interakcija nije ispitana.<br><br>Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.                   | Nije potrebna prilagodba doze navedene hormonske terapije koja potvrđuje spol.                                                                                                                                                                   |

a Natašte.

b To je ispitivanje provedeno primjenom jedne doze lenakapavira od 300 mg primijenjene peroralno.

c Ocijenjen kao jaki induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a i UGT-a.

d Nakon obroka.

- e Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor UGT1A1 i P-gp-a.
- f Ocijenjen kao umjereni induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a.
- g Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor P-gp-a.
- h Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor i induktor P-gp-a.
- i To je ispitivanje provedeno primjenom jedne doze lenakapavira od 600 mg nakon režima udarne doze od 600 mg dvaput na dan tijekom 2 dana, pojedinačne doze lenakapavira od 600 mg primijenjene su sa svakim istodobno primijenjenim lijekom.
- j Ocijenjen kao supstrat P-gp-a.
- k Tenofoviralfenamid se konvertirao u tenofovir *in vivo*.
- l Ocijenjen kao supstrat OATP-a.
- m Ocijenjen kao supstrat BCRP-a.
- n Ocijenjen kao supstrat enzima CYP3A.
- o Glavni aktivni metabolit midazolama.
- p Ocijenjen kao jaki inhibitor enzima CYP3A.
- q To je ispitivanje provedeno primjenom udarne doze od 400 mg vorikonazola dvaput na dan tijekom jednog dana, nakon koje je slijedila doza održavanja od 200 mg dvaput na dan.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lenakapavira u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj fetusa, okot ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Sunlenca tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje lijekom Sunlenca.

### Dojenje

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Nije poznato izlučuje li se lenakapavir u majčino mlijeko. Nakon primjene lenakapavira u štakora tijekom skotnosti i laktacije, niske razine lenakapavira bile su otkrivene u plazmi mladunčadi štakora u razdoblju sisanja, ali nije imao učinke na ovu mladunčad.

### Plodnost

Nema podataka o učinku lenakapavira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinak lenakapavira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da lijek Sunlenca neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava u odraslih sudionika s infekcijom virusom HIV-a i velikim iskustvom liječenja bila je mučnina (6 %).

### Tablični popis nuspojava

Tablični popis nuspojava prikazan je u tablici 3. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 3: Tablični popis nuspojava**

| Učestalost <sup>a</sup>               | Nuspojava                                |
|---------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> |                                          |
| nepoznato                             | upalni sindrom imunološke rekonstitucije |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>   |                                          |
| često                                 | mučnina                                  |

a Učestalost temeljena na svim sudionicima (kohorte 1 i 2) u ispitivanju CAPELLA (vidjeti dio 5.1).

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Upalni sindrom imunološke rekonstitucije*

U bolesnika s HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Sunlenca obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika. Budući da je lenakapavir u visokom postotku vezan za proteine, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05AX31

#### Mehanizam djelovanja

Lenakapavir u više stadija selektivno inhibira funkciju kapside virusa HIV-1 na način da se direktno veže na dodirnu površinu između podjedinica proteina kapside. Lenakapavir inhibira replikaciju virusa HIV-1 ometanjem višestrukih, bitnih koraka virusnog životnog ciklusa, uključujući nuklearni unos provirusne DNA virusa HIV-1 posredovan kapsidom (blokiranjem vezanja proteina za nuklearni unos za kapsidu), sastavljanje i otpuštanje virusa (ometajući funkcioniranje gag/gag-pol, smanjenjem proizvodnje podjedinica proteina kapside) i formiranje jezgre kapside (ometanjem brzine spajanja podjedinica kapside, što dovodi do deformiranih kapsida).

#### Antivirusno djelovanje i selektivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lenakapavira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4<sup>+</sup> T-limfocitima. Vrijednosti EC<sub>50</sub> i selektivnosti (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) kretale su se u rasponu od 30 do 190 pM odnosno od 140 000 do > 1 670 000 za divlji tip virusa HIV-1. Vrijednost EC<sub>95</sub> lenakapavira prilagođena za vezivanje proteina iznosila je 4 nM (3,87 ng po ml) u liniji MT-4 T-stanica za divlji tip virusa HIV-1.

U ispitivanju lenakapavira u kombinaciji s predstavnicima glavnih skupina antiretrovirusnih lijekova (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze [engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTIs], nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze [engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTIs], inhibitori prijenosa lanca integraze [engl. *integrase strand-transfer inhibitors*, INSTIs] i inhibitori proteaze [engl. *protease inhibitors*, PIs]), opaženi su sinergistički antivirusni učinci. Nije opažen antagonizam kod navedenih kombinacija.

Lenakapavir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bio 15 do 25 puta manje aktivan protiv izolata HIV-2 u odnosu na HIV-1.

### Rezistencija

#### *U kulturi stanica*

U kulturi stanica odabrane su varijante virusa HIV-1 smanjene osjetljivosti na lenakapavir. Odabiri *in vitro* rezistencije s lenakapavirom pokazali su 7 mutacija u proteinima kapside: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N pojedinačno ili u dvostrukoj kombinaciji. Fenotipska osjetljivost na lenakapavir smanjila se od 4 do > 3226 puta u odnosu na divlji tip virusa. Varijante virusa HIV-1, čija se osjetljivost na lenakapavir smanjila > 10 puta u odnosu na divlji tip virusa, pokazale su smanjenu sposobnost replikacije u primarnim ljudskim CD4+ T-limfocitima i makrofagima (0,03 – 28 % odnosno 1,9 – 72 % divljeg tipa virusa).

U ispitivanju GS-US-200-4625 (CAPELLA) 39 % (28/72) sudionika s velikim iskustvom liječenja ispunilo je kriterije za analize rezistencije do 156. tjedna (HIV-1 RNA  $\geq$  50 kopija/ml kod potvrđenog virološkog neuspjeha [suboptimalni virološki odgovor u 4. tjednu, virološki povratni učinak ili viremija pri zadnjem posjetu]) i ispitivani su na pojavu mutacije povezane s primjenom lenakapavira. Mutacije kapside povezane s primjenom lenakapavira pronađene su u 19,0 % (n = 14) navedenih sudionika. Mutacija proteina kapside M66I opažena je u 8,3 % (n = 6) sudionika, sama ili u kombinaciji s drugim mutacijama kapside povezanim s primjenom lijeka Sunlenca, uključujući Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105TC i T107T/A/C. U četiri sudionika javila se mutacija proteina kapside Q67H + K70R s mutacijom A105T i/ili T107N ili bez nje. U jednog sudionika javile su se mutacije K70N + N74K + T107T/N, u jednog samo mutacija N74D, u jednog samo mutacija Q67Q/H, a u jednog mutacije Q67K + K70H. U osam sudionika s virološkim neuspjehom javile su se supstitucije rezistentnosti na sastojke optimiziranog osnovnog režima liječenja.

Fenotipske analize pokazale su da su mutacije M66I i Q67K + K70H bile povezane sa smanjenjem osjetljivosti na lenakapavir od 234 (medijan) odnosno 167 puta u odnosu na divlji tip virusa. Obrazac rezistencije Q67H + K70R + A105T ili T107N bio je povezan s prosječno 195 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip, a obrazac Q67H + K70R bio je povezan s 15 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip. Prisutnost mutacija K70N + N74K bila je povezana s 289 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip, a mutacija Q67Q/H bila je povezana s 5,9 puta smanjenom osjetljivosti na lenakapavir u odnosu na divlji tip.

#### *Križna rezistencija*

*In vitro* antivirusna aktivnost lenakapavira utvrđena je protiv širokog spektra ciljanih mutanata virusa HIV-1 i izolata virusa HIV-1 dobivenih od bolesnika s rezistencijom na 4 glavne skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTIs, NNRTIs, INSTIs i PIs; n = 58), kao i protiv virusa rezistentnih na inhibitore sazrijevanja (n = 24) i protiv virusa rezistentnih na skupinu inhibitora ulaza (fostemsavir, ibalizumab, maravirok i enfuvirtid; n = 42). Ti podaci pokazuju da je lenakapavir ostao potpuno aktivan protiv svih testiranih varijanti i na taj način dokazao profil rezistencije bez preklapanja. Nadalje, na antivirusnu aktivnost lenakapavira u izolatima bolesnika nije utjecala prisutnost prirodne pojave Gag polimorfizma.

## Učinci na elektrokardiogram

U usporednom temeljitom ispitivanju QT/QTc intervala lenakapavir nije imao klinički značajan učinak na QTcF interval. Pri izloženostima suprat terapijskim dozama lenakapavira (9 puta većim od terapijskih izloženosti lijeku Sunlenca), predviđena srednja vrijednost (gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti) produljenja QTcF intervala bila je 2,6 (4,8) ms i nije postojala veza ( $p = 0,36$ ) između zabilježene koncentracije lenakapavira u plazmi i promjene QTcF intervala.

## Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost lijeka Sunlenca u sudionika s velikim iskustvom liječenja i virusom HIV-1 rezistentnim na više lijekova temelji se na podacima dobivenim nakon 156 tjedna u djelomično randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Ispitivanje CAPELLA provedeno je u 72 sudionika a s virusom HIV-1 rezistentnim na više skupina lijekova i velikim iskustvom liječenja. Sudionici su morali imati virusno opterećenje  $\geq 400$  kopija/ml, dokumentiranu rezistenciju na najmanje dva antiretrovirusna lijeka iz svake od najmanje 3 od 4 skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTI, NNRTI, PI i INSTI) i ne više od 2 potpuno aktivna antiretrovirusna lijeka iz 4 skupine antiretrovirusnih lijekova preostala na početku liječenja zbog rezistencije, nepodnošenja, pristupa lijeku, kontraindikacije ili drugih sigurnosnih pitanja.

Ispitivanje je obuhvatilo dvije kohorte. Sudionici su bili uključeni u randomiziranu kohortu (kohorta 1,  $n = 36$ ) ako su imali smanjenje HIV-1 RNA  $< 0,5 \log_{10}$  u odnosu na posjet probira. Sudionici su bili uključeni u nerandomiziranu kohortu (kohorta 2,  $n = 36$ ) ako su imali smanjenje HIV-1 RNA  $\geq 0,5 \log_{10}$  u odnosu na posjet probira ili nakon što je kohorta 1 dosegla svoju planiranu veličinu uzorka. Sudionici su primili 600 mg, 600 mg i 300 mg lenakapavira peroralno 1., 2. odnosno 8. dana nakon čega su primili 927 mg supkutano 15. dana i 927 mg supkutano svakih 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 5.2).

U razdoblju 14-dnevne funkcionalne monoterapije sudionici u kohorti 1 bili su randomizirani u omjeru 2:1 u slijepim uvjetima kako bi primali bilo lenakapavir ili placebo, dok su nastavili liječenje svojim neuspjelim režimom. Nakon razdoblja funkcionalne monoterapije sudionici koji su primali lijek Sunlenca nastavili su primati lijek Sunlenca uz optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*, OBR), a sudionici koji su tijekom toga razdoblja primali placebo započeli su liječenje lijekom Sunlenca uz primjenu OBR-a.

Većina sudionika u kohorti 1 bili su muškarci (72 %), bijele (46 %) ili crne rase (46 %) te u dobi između 24 i 71 godine (srednja vrijednost [SD]: 52 [11,2] godine). Na početku liječenja medijan virusnog opterećenja i broja CD4<sup>+</sup> stanica iznosio je  $4,5 \log_{10}$  kopija/ml (u rasponu od 2,33 do 5,40) odnosno 127 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od 6 do 827). Većina sudionika (53 %) nije imala potpuno aktivne lijekove u sklopu svojega početnog neuspjelog režima.

Sudionici u kohorti 2 počeli su primati lijek Sunlenca i OBR 1. dana.

Većina sudionika u kohorti 2 bili su muškarci (78 %), bijele (36 %), crne rase (31 %) ili azijskog porijekla (33 %) te u dobi između 23 i 78 godina (srednja vrijednost [SD]: 48 [13,7] godina). Na početku liječenja medijan virusnog opterećenja i broja CD4<sup>+</sup> stanica iznosio je  $4,5 \log_{10}$  kopija/ml (u rasponu od 1,28 do 5,70) odnosno 195 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od 3 do 1296). U kohorti 2 31 % sudionika nije imalo potpuno aktivne lijekove, 42 % je imalo 1 potpuno aktivni lijek, dok je 28 % njih imalo 2 ili više potpuno aktivnih lijekova u sklopu njihovog početnog neuspjelog režima.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio sudionika u kohorti 1 koji su postigli smanjenje HIV-1 RNA od početne vrijednosti  $\geq 0,5 \log_{10}$  kopija/ml na kraju razdoblja funkcionalne monoterapije. Rezultati analize mjere primarnog ishoda dokazali su superiornost lijeka Sunlenca u odnosu na placebo, kako je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4: Udio sudionika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja  $\geq 0,5 \log_{10}$  (kohorta 1)**

|                                                                                                       | <b>Sunlenca<br/>(n = 24)</b>          | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Udio sudionika koji su postigli smanjenje virusnog opterećenja <math>\geq 0,5 \log_{10}</math></b> | 87,5 %                                | 16,7 %                      |
| <b>Terapijska razlika (95 %-tni CI); p-vrijednost</b>                                                 | 70,8 % (34,9 % do 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Rezultati u 26., 52. i 156. tjednu prikazani su u tablici 5 i tablici 6.

**Tablica 5: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml i < 200 kopija/ml) u 26. tjednu<sup>a</sup>, 52. tjednu<sup>b</sup> i 156. tjednu<sup>c</sup> kod primjene lijeka Sunlenca uz OBR u ispitivanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                                                                                                                              | <b>Sunlenca plus OBR</b>     |                              |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              | <b>26. tjedan<br/>n = 36</b> | <b>52. tjedan<br/>n = 36</b> | <b>156. tjedan<br/>n = 34<sup>d</sup></b> |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml</b>                                                                                                                           | 81 %                         | 83 %                         | 65 % <sup>e</sup>                         |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 200 kopija/ml</b>                                                                                                                          | 89 %                         | 86 %                         | 68 % <sup>f</sup>                         |
| <b>HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 kopija/ml<sup>g</sup></b>                                                                                                  | 19 %                         | 14 %                         | 18 %                                      |
| <b>HIV-1 RNA <math>\geq</math> 200 kopija/ml<sup>g</sup></b>                                                                                                 | 11 %                         | 11 %                         | 15 %                                      |
| <b>Bez viroloških podataka u okviru 26., 52. ili 156. tjedna</b>                                                                                             | 0                            | 3 %                          | 18 %                                      |
| <b>Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti<sup>h</sup></b>                                                                        | 0                            | 0                            | 3 %                                       |
| <b>Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga<sup>i</sup> i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml ili &lt; 200 kopija/ml</b> | 0                            | 3 %                          | 9 %                                       |
| <b>Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan</b>                                                                          | 0                            | 0                            | 6 %                                       |

a Okvir 26. tjedna bio je između 184. i (uključivo) 232. dana.

b Okvir 52. tjedna bio je između 324. i (uključivo) 414. dana.

c Okvir 156. tjedna bio je između 1052. i (uključivo) 1142. dana.

d Dva sudionika koja su završila ispitivanje CAPELLA prije 156. tjedna isključena su iz analize.

e Na temelju analize nedostaje = isključeno za pripisivanje vrijednosti koje nedostaju, 82 % (23/28) sudionika imalo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 156. tjednu.

f Na temelju analize nedostaje = isključeno za pripisivanje vrijednosti koje nedostaju, 86 % (24/28) sudionika imalo je HIV-1 RNA < 200 kopija/ml u 156. tjednu.

g Obuhvaća sudionike koji su imali  $\geq 50$  kopija/ml odnosno  $\geq 200$  kopija/ml u okviru 26. ili 52. tjedna; sudionike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; sudionike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica štetnih događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti te su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost  $\geq 50$  kopija/ml odnosno  $\geq 200$  kopija/ml.

h Obuhvaća sudionike koji su prekinuli liječenje zbog štetnih događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do završetka vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

i Obuhvaća sudionike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu bili štetni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

**Tablica 6: Virološki ishodi (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) prema početnim kovarijatama u 26. tjednu<sup>a</sup>, 52. tjednu<sup>b</sup> i 156. tjednu<sup>c</sup> kod primjene lijeka Sunlenca uz OBR u ispitivanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                           | <b>Sunlenca plus OBR</b>     |                              |                               |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                                           | <b>26. tjedan<br/>n = 36</b> | <b>52. tjedan<br/>n = 36</b> | <b>156. tjedan<br/>n = 34</b> |
| <b>Početno virusno opterećenje u plazmi (kopije/ml)</b>   |                              |                              |                               |
| $\leq 100\ 000$                                           | 86 % (25/29)                 | 86 % (25/29)                 | 67 % (18/27)                  |
| $> 100\ 000$                                              | 57 % (4/7)                   | 71 % (5/7)                   | 57 % (4/7)                    |
| <b>Početni broj stanica CD4+ (stanica/mm<sup>3</sup>)</b> |                              |                              |                               |
| $< 200$                                                   | 78 % (21/27)                 | 78 % (21/27)                 | 58 % (15/26)                  |
| $\geq 200$                                                | 89 % (8/9)                   | 100 % (9/9)                  | 88 % (7/8)                    |
| <b>Početni profil rezistencije na INSTI</b>               |                              |                              |                               |
| S rezistencijom na INSTI                                  | 85 % (23/27)                 | 81 % (22/27)                 | 62 % (16/26)                  |
| Bez rezistencije na INSTI                                 | 63 % (5/8)                   | 88 % (7/8)                   | 71 % (5/7)                    |

|                                                   | Sunlenca plus OBR    |                      |                       |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                                                   | 26. tjedan<br>n = 36 | 52. tjedan<br>n = 36 | 156. tjedan<br>n = 34 |
| <b>Broj potpuno aktivnih ARV lijekova u OBR-u</b> |                      |                      |                       |
| 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)          |
| <b>Primjena DTG-a i/ili DRV-a u OBR-u</b>         |                      |                      |                       |
| S DTG-om i DRV-om                                 | 83 % (10/12)         | 83 % (10/12)         | 58 % (7/12)           |
| S DTG-om, bez DRV-a                               | 83 % (5/6)           | 83 % (5/6)           | 60 % (3/5)            |
| Bez DTG-a, s DRV-om                               | 78 % (7/9)           | 89 % (8/9)           | 67 % (6/9)            |
| Bez DTG-a ili DRV-a                               | 78 % (7/9)           | 78 % (7/9)           | 75 % (6/8)            |

ARV = antiretrovirusni; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = inhibitor prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand-transfer inhibitor*); OBR = optimizirani osnovni režim liječenja (engl. *optimised background regimen*)

a Okvir 26. tjedna bio je između 184. i (uključivo) 232. dana.

b Okvir 52. tjedna bio je između 324. i (uključivo) 414. dana.

c Okvir 156. tjedna bio je između 1052. i (uključivo) 1142. dana.

U kohorti 1 je u 26., 52. i 156. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja CD4+ stanica iznosila 81 stanicu/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -101 do 522) i 82 stanice/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -194 do 467) i 157 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -93 do 659).

U kohorti 2 je u 26., 52. i 156. tjednu 81 % (29/36), 72 % (26/36) i 58 % (21/36) sudionika postiglo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml te je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja CD4+ stanica iznosila 98 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -103 do 459), 113 stanica/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -124 do 405) i 173 stanice/mm<sup>3</sup> (u rasponu od -168 do 455).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sunlenca u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost lenakapaviru (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> i C<sub>trough</sub>) bila je 29 % do 84 % veća u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja u odnosu na sudionike bez infekcije virusom HIV-1.

### Apsorpcija

#### *Peroralna primjena*

Lenakapavir se apsorbira nakon peroralne primjene pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu približno 4 sata nakon primjene lijeka Sunlenca. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene lenakapavira bila je niska (približno 6 do 10 %). Lenakapavir je supstrat P-gp-a.

Vrijednosti AUC, C<sub>max</sub> i T<sub>max</sub> lenakapavira bile su usporedive nakon primjene obroka s niskim udjelom masti (~400 kcal, 25 % masti) ili visokim udjelom masti (~1000 kcal, 50 % masti) u odnosu na primjenu natašte. Lenakapavir se može primijeniti peroralno bez obzira na unos hrane.

#### *Supkutana primjena*

Lenakapavir se u potpunosti apsorbira nakon supkutane primjene. Zbog sporog otpuštanja s mjesta supkutane primjene profil apsorpcije supkutano primijenjenog lenakapavira je složen te se vršne koncentracije u plazmi postižu 84 dana nakon primjene doze.

#### *Farmakokinetički parametri*

Simulirana izloženost lenakapaviru u stanju dinamičke ravnoteže nakon preporučenog režima doziranja u sudionika s infekcijom virusom HIV-a i velikim iskustvom liječenja prikazana je u tablici 7.



**Tablica 7: Farmakokinetički parametri lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene**

| Parametar<br>Srednja vrijednost<br>(% CV) <sup>a</sup> | 1. i 2. dan: 600 mg (peroralno), 8. dan: 300 mg (peroralno), 15. dan: 927 mg (s.c.) |                                    |                                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                        | Od 1. do 15. dana                                                                   | Od 15. dana do kraja<br>6. mjeseca | U stanju dinamičke<br>ravnoteže |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)                            | 69,6 (56)                                                                           | 87 (71,8)                          | 97,2 (70,3)                     |
| AUC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)                        | 15 600 (52,9)                                                                       | 250 000 (66,6)                     | 300 000 (68,5)                  |
| C <sub>trough</sub><br>(ng/ml)                         | 35,9 (56,8)                                                                         | 32,7 (88)                          | 36,2 (90,6)                     |

CV = koeficijent varijacije (engl. *Coefficient of Variation*); s.c. = supkutano (engl. *subcutaneous*)

a Simulirana izloženost koja koristi analizu populacijske farmakokinetike.

### Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike volumen distribucije lenakapavira u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 976 litara u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja.

Lenakapavir je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme (približno 99,8 %, na temelju *in vivo* podataka).

### Biotransformacija

Nakon pojedinačne intravenske doze radioaktivno obilježenog lenakapavira u zdravih sudionika, 76 % ukupne radioaktivnosti pronađeno je u stolici i < 1 % u mokraći. Nepromijenjeni lenakapavir bio je prevladavajući dio u plazmi (69 %) i stolici (33 %). Metabolizam je igrao manje važnu ulogu u eliminaciji lenakapavira. Lenakapavir se metabolizirao putem oksidacije, N-dealkilacije, hidrogenacije, hidrolize amida, glukuronidacije, konjugacije s heksozom, konjugacije s pentoatom i konjugacije s glutationom; primarno putem enzima CYP3A i UGT1A1. Nijedan pojedinačni cirkulirajući metabolit nije činio > 10 % izloženosti u plazmi povezane s lijekom.

### Eliminacija

Medijan poluvijeka nakon peroralne i supkutane primjene kretao se u rasponu od 10 do 12 dana odnosno od 8 do 12 tjedana. Na temelju analize populacijske farmakokinetike klirens lenakapavira iznosio je 3,62 l/h u sudionika s infekcijom virusom HIV-1 i velikim iskustvom liječenja.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lenakapavira nakon peroralne primjene jedne doze bila je nelinearna i manje nego proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 1800 mg.

Farmakokinetika lenakapavira nakon primjene jedne doze u obliku supkutane injekcije (309 mg/ml) bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 309 do 927 mg.

### Druge posebne populacije

#### *Dob, spol i rasa*

Analize populacijske farmakokinetike na temelju podataka iz ispitivanja u odraslih osoba, uključujući ograničen broj starijih sudionika (n = 5; ≥ 65 do 78 godina), nisu otkrile nikakve klinički značajne razlike u izloženosti lenakapaviru nastale zbog dobi, spola, rase / etničke pripadnosti ili tjelesne težine.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju faze 1 provedenom u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Srednja vrijednost izloženosti lenakapaviru (ukupna i nevezana) bila je 1,47 do 2,84 odnosno 2,61 do 5,03 puta veća za  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) u odnosu na sudionika s normalnom funkcijom jetre. Međutim, to se povećanje ne smatra klinički značajnim na temelju povezanosti izloženosti i odgovora na lenakapavir. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju provedenom u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 15$  i  $< 30$  ml/min). Izloženost lenakapaviru povećala se (84 % i 162 % za  $AUC_{inf}$  odnosno  $C_{max}$ ) u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na sudionika s normalnom funkcijom bubrega; međutim, to se povećanje nije smatralo klinički značajnim. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, uključujući one na dijalizi (vidjeti dio 4.2). Budući da je lenakapavir približno 99,8 % vezan za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost lenakapaviru.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Lenakapavir nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Lenakapavir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima pri dozama do 300 mg/kg jednom svakih 13 tjedana, što je rezultiralo izloženosti približno 60 puta većom od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude (engl. *recommended human dose*, RHD).

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, liječenje lenakapavirom izazvalo je nastanak supkutanih primarnih sarkoma povezanih s fibrozom i upalom prisutnom na mjestu primjene injekcije u životinja kojima je primjenjivana doza od 927 mg/kg jednom svakih 13 tjedana. Kod primjene visoke doze sarkomi su se pojavili u 11/110 životinja; svaka životinja imala je do 16 mjesta primjene injekcije – što je odgovaralo incidenciji manjoj od 1 % ukupnog broja mjesta primjene injekcija u svih životinja pri visokoj dozi. Koncentracije lijeka na mjestima primjene depo injekcija teško je odrediti, ali sistemski gledano, doza od 927 mg/kg odgovara izloženosti 44 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), doza od 309 mg/kg odgovara izloženosti 25 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Štakori su skloni nastanku sarkoma na mjestu primjene supkutane injekcije, ali se klinička važnost ne može isključiti s obzirom na dugo trajanje depoa lijeka u ljudi. Ni pri jednoj dozi nije bilo neoplazmi povezanih sa sistemskom izloženosti lenakapaviru.

U mladunčadi ženki štakora i kunića koje su primale lenakapavir tijekom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih učinaka na razvojne faze.

Izloženost lenakapaviru koja je bila do 8 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude (RHD) nije utjecala na plodnost mužjaka i ženki štakora. Izloženost do 21 odnosno 172 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude nije utjecala na embriofetalni razvoj štakora i kunića. Izloženost do 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude nije utjecala na prenatalni i postnatalni razvoj štakora.

Prijenos lenakapavira s majke štakora na novorođene štakore opažen je u ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, ali nije poznato provodi li se prijenos putem placente ili majčinog mlijeka; stoga nije poznat potencijal lenakapavira da prijeđe u placentu ili se izluči u majčino mlijeko u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol (E421)  
mikrokristalična celuloza (E460)  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
kopovidon  
magnezijev stearat (E572)  
poloksamer

#### Film ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talk (E553b)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tablete lijeka Sunlenca pakirane su u proziran blister od PVC-a/aluminija/kartona siguran za djecu. Blister je pakiran sa silikagelom kao sredstvom za sušenje u fleksibilnoj višeslojnoj vrećici. Veličina pakiranja od 5 tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1671/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA (OTOPINA ZA INJEKCIJU)****1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 464 mg otopina za injekciju  
lenakapavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna jednodozna bočica sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 463,5 mg lenakapavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ujedno sadrži makrogol (E1521) i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
2 jednodozne bočice  
2 uređaja za priključivanje bočice  
2 štrcaljke  
2 igle za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1671/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA NA BOČICI (OTOPINA ZA INJEKCIJU)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Sunlenca 464 mg otopina za injekciju  
**lenakapavir**  
**s.c.**

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijska

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**TEKST OTISNUT NA UNUTRAŠNJOJ STRANI KUTIJE– samo za zdravstvene radnike  
UPUTE ZA UPORABU (OTOPINA ZA INJEKCIJU)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 464 mg otopina za injekciju  
lenakapavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

463,5 mg/1,5 ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**BOČICA x 2**



**UREĐAJ ZA PRIKLJUČIVANJE BOČICE x 2**



**ŠTRCALJKA x 2**



**IGLA ZA INJEKCIJU OD 22 G, 13 mm x 2**



**NAPOMENA:** svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za zdravstvene radnike  
UPUTE ZA UPORABU

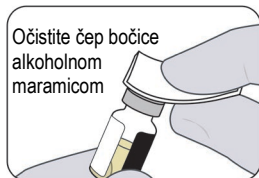
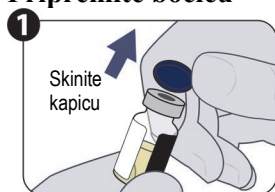
**POZOR!**

- Za cijelu dozu potrebne su **DVIJE** injekcije od 1,5 ml.
- Potrebno je upotrijebiti **UREĐAJ ZA PRIKLJUČIVANJE BOČICE**.

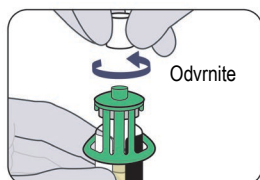
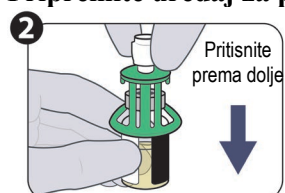
**Pazite da:**

- bočica i pripremljena štrcaljka sadrže **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

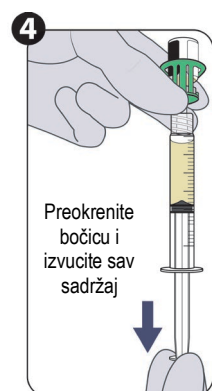
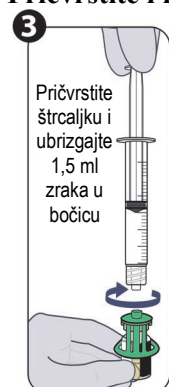
## Pripremite bočicu



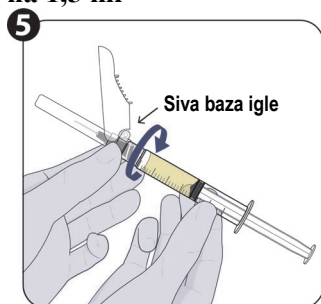
## Pripremite uređaj za priključivanje bočice



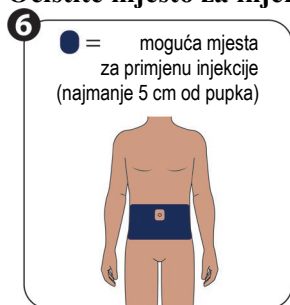
## Pričvrstite i napunite štrcaljku



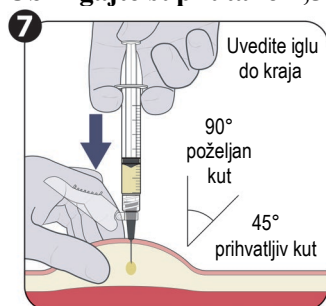
Pričvrstite iglu za injekciju od 22 G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml



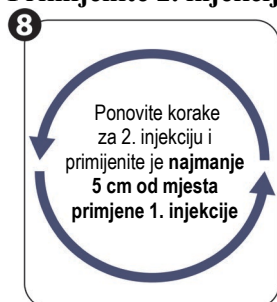
Očistite mjesto za injekciju na abdomenu bolesnika



Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Sunlenca



Primijenite 2. injekciju



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA I VREĆICA (FILMOM OBLOŽENA TABLETA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 300 mg filmom obložene tablete  
lenakapavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

5 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Otkinite ili škarama odrežite po točkastoj crti. [Samo vrećica]

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1671/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Sunlenca [Samo kutija]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo kutija]

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN  
[Samo kutija]



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER (blister pakiranje s 5 tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Sunlenca 300 mg filmom obložene tablete  
lenakapavir

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

1. dan Uzmite dvije tablete

Datum: / /

2. dan Uzmite dvije tablete

Datum: / /

8. dan Uzmite jednu tabletu

Datum: / /

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sunlenca 464 mg otopina za injekciju lenakapavir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sunlenca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sunlenca
3. Kako se primjenjuje Sunlenca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Sunlenca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Sunlenca i za što se koristi

Sunlenca sadrži djelatnu tvar lenakapavir. To je antiretrovirusni lijek poznat kao inhibitor kapside.

Sunlenca je dugodjelujući lijek i **koristi se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima** za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV) koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Koristi se za liječenje infekcije virusom HIV-a u odraslih osoba s ograničenim mogućnostima liječenja (na primjer kada drugi antiretrovirusni lijekovi nisu dovoljno učinkoviti ili nisu prikladni).

Liječenje lijekom Sunlenca u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati funkciju Vašeg imunološkog sustava (prirodne obrane tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sunlenca

##### Nemojte primiti lijek Sunlenca

- ako ste alergični na lenakapavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate jedan od sljedećih lijekova:
  - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
  - **karbamazepin**, **fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
  - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ **Nemojte primiti lijek Sunlenca i odmah obavijestite svog liječnika** ako mislite da se bilo što od ovoga odnosi na Vas.

## Upozorenja i mjere opreza

### Obratite se svom liječniku prije početka primjene lijeka Sunlenca

- **Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste ikad bolovali od teške bolesti jetre ili ako su pretrage pokazale da imate tegobe s jetrom.** Liječnik će pomno razmotriti potrebu za liječenjem lijekom Sunlenca.

### Dok se liječite lijekom Sunlenca

Kad počnete s primjenom lijeka Sunlenca, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije.**
- Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika. Za više informacija pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*.
- **reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka Sunlenca.**
- Na mjestu primjene injekcije može se pojaviti otvrdnjela nakupina ili kvrga. Te su kvрге u nekim slučajevima ostale dulje od godinu dana, a u nekim se slučajevima možda neće ni povući. Ako se takve pojave ne povuku do sljedeće injekcije, obavijestite liječnika. Za više informacija pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*.

### Redoviti posjeti liječniku su važni

Važno je da **dolazite na zakazane termine** kako biste primili injekciju lijeka Sunlenca jer ćete tako kontrolirati svoju infekciju virusom HIV-a i spriječiti pogoršanje bolesti. Ako razmišljate o prekidu liječenja, obratite se svom liječniku. Ako ste zakasnili s primanjem injekcije lijeka Sunlenca ili ako prestanete primati lijek Sunlenca, morat ćete uzimati druge lijekove kako biste liječili infekciju virusom HIV-a i smanjili rizik od razvoja otpornosti virusa.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina. Primjena lijeka Sunlenca u bolesnika mlađih od 18 godina nije još ispitana, tako da nije poznato koliko je primjena ovoga lijeka sigurna i učinkovita u toj dobnoj skupini.

### Drugi lijekovi i Sunlenca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Sunlenca može ući u interakciju s drugim lijekovima. To može onemogućiti pravilno djelovanje lijeka Sunlenca ili drugih lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

### Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Sunlenca:

- **rifampicin**, koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza
  - **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
  - **gospina trava (*Hypericum perforatum*)**, biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.
- Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte primiti injekciju lijeka Sunlenca i odmah obavijestite liječnika.**

### **Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate:**

- antibiotike koji sadrže:
  - rifabutin
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja, a sadrže:
  - okskarbazepin ili fenobarbital
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om, a koji sadrže:
  - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ili etravirin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje migrenske glavobolje, a koji sadrže:
  - dihidroergotamin ili ergotamin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, a koji sadrže:
  - sildenafil ili tadalafil
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije, a koji sadrže:
  - vardenafil
- kortikosteroide (poznate i pod nazivom „steroidi“) koji se uzimaju kroz usta ili daju injekcijom za liječenje alergija, upalnih bolesti crijeva i raznih drugih bolesti koje uključuju upale u tijelu, a koji sadrže:
  - deksametazon ili hidrokortizon/kortizon
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje kolesterola, a koji sadrže:
  - lovastatin ili simvastatin
- antiaritmike koji se primjenjuju za liječenje srčanih problema, a koji sadrže:
  - digoksin
- lijekove koji se primjenjuju kako bi Vam pomogli zaspati, a koji sadrže:
  - midazolam ili triazolam
- antikoagulanse koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka, a koji sadrže:
  - rivaroksaban, dabigatran ili edoksaban.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova** ili ako počnete uzimati bilo koji od ovih lijekova tijekom liječenja lijekom Sunlenca. Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

**Lijek Sunlenca je dugodjelujući lijek.** Ako nakon razgovora sa svojim liječnikom odlučite prekinuti liječenje ili prijeći na drugo liječenje, morate znati da se niske razine lenakapavira (djelatna tvar u lijeku Sunlenca) mogu zadržati u tijelu više mjeseci nakon zadnje injekcije. Te zaostale niske razine ne bi trebale utjecati na druge antiretrovirusne lijekove koje ćete kasnije uzimati za liječenje infekcije virusom HIV-a. Međutim, niske razine lenakapavira u tijelu mogu utjecati na neke druge lijekove ako ih uzmete unutar 9 mjeseci nakon svoje zadnje injekcije lijeka Sunlenca. Trebate provjeriti sa svojim liječnikom je li takve lijekove sigurno uzimati nakon prekida liječenja lijekom Sunlenca.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što počnete liječenje ovim lijekom.

Kao mjera opreza, izbjegavajte primjenu lijeka Sunlenca tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik kaže drugačije.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će lijek Sunlenca imati ikakav učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## Sunlenca sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako se primjenjuje Sunlenca

Sunlenca se **koristi u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima** za liječenje infekcije virusom HIV-a. Liječnik će Vam reći koje druge lijekove morate uzimati za liječenje infekcije virusom HIV-a i kada ih treba uzimati.

Liječenje lijekom Sunlenca počinje tabletama koje uzimate kroz usta, a nakon toga slijede injekcije koje će Vam dati liječnik ili medicinska sestra, kako je opisano u nastavku.

**Obratite se svom liječniku prije nego uzmete tablete.** Reći će Vam kada trebate početi uzimati tablete i kada će biti zakazan termin za Vaše prve injekcije.

#### 1. dan liječenja:

- Dvije tablete, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

#### 2. dan liječenja:

- Dvije tablete, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

#### 8. dan liječenja:

- Jedna tableta, uzima se kroz usta. Može se uzimati s hranom ili bez nje.

#### 15. dan liječenja:

- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam odjednom dvije injekcije u abdomen (trbuh).

#### Svakih 6 mjeseci:

- Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam odjednom dvije injekcije u abdomen.

### Ako ste primili više injekcija lijeka Sunlenca nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek davati liječnik ili medicinska sestra, tako da nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Ako se brinete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

### Ako propustite primiti injekciju lijeka Sunlenca

- Važno je da **dođete na zakazane termine svakih 6 mjeseci** kako biste primili injekcije lijeka Sunlenca. To će pomoći u kontroliranju Vaše infekcije virusom HIV-a i spriječiti pogoršanje bolesti.
- Ako mislite da nećete moći doći na termin za primanje injekcija, nazovite svog liječnika što prije radi dogovora o mogućnostima liječenja.

Ako propustite uzeti ili povratite tablete, pogledajte uputu o lijeku za informacije o tabletama lijeka Sunlenca.

### Ako prestanete primati lijek Sunlenca

Nemojte prestati primati lijek Sunlenca bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Nastavite primati injekcije lijeka Sunlenca sve dok Vam to liječnik preporučuje. Prekid primjene lijeka Sunlenca može ozbiljno utjecati na djelovanje budućeg liječenja infekcije virusom HIV-a.

➔ **Obratite se svom liječniku ako želite prestati primati injekcije lijeka Sunlenca.**

#### 4.      **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika**

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusom HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji,** kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također pojaviti nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije virusom HIV-a. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
  - slabosti mišića
  - slabosti koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu tijela
  - osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti.

➔ Ako opazite ove ili bilo kakve druge simptome upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

##### **Vrlo česte nuspojave**

*(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*

- **reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka Sunlenca**  
Simptomi mogu uključivati:
  - bol i nelagodu
  - otvrdnjelu nakupinu ili kvrgu, koja će možda sporije prolaziti od drugih reakcija na mjestu primjene injekcije ili se možda neće ni povući
  - upalnu reakciju kao što je crvenilo, svrbež i oticanje
  - otvorene ranice na koži.

##### **Česte nuspojave**

*(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

- **mučnina**

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5.      **Kako čuvati lijek Sunlenca**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sunlenca sadrži**

Djelatna tvar je lenakapavir. Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 463,5 mg lenakapavira.

Drugi sastojci su

makrogol (E1521), voda za injekcije.

### **Kako Sunlenca izgleda i sadržaj pakiranja**

Sunlenca otopina za injekciju (injekcija) bistra je žuta do smeđa otopina bez vidljivih čestica. Lijek Sunlenca dostupan je u dvije staklene bočice, od kojih svaka sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Te su bočice uključene u komplet za doziranje koji ujedno sadrži 2 uređaja za priključivanje bočice (uređaj koji će omogućiti liječniku ili medicinskoj sestri da izvuku lijek Sunlenca iz bočice), 2 štrcaljke za jednokratnu uporabu i 2 igle za injekciju.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

### Upute za uporabu – Sunlenca 464 mg otopina za injekciju

#### Vaše pakiranje sadrži

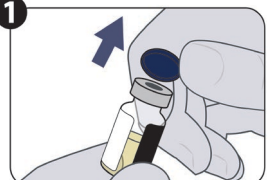
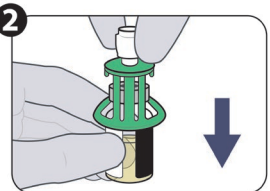
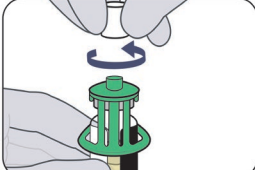
|                                      |                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 x bočice                           |   |
| 2 x uređaja za priključivanje bočice |   |
| 2 x štrcaljke                        |  |
| 2 x igle za injekciju od 22 G, 13 mm |   |

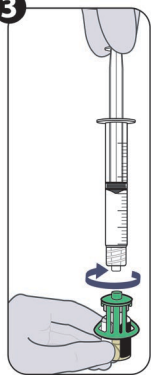
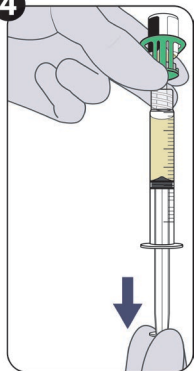
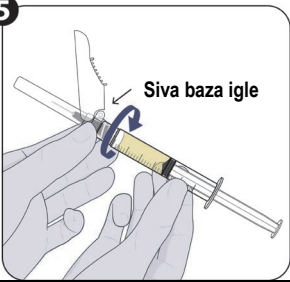
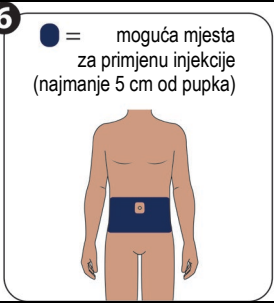
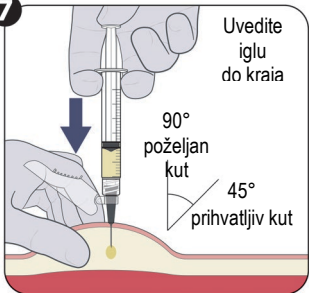
Svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu.

Za cijelu dozu potrebne su **dvije injekcije od 1,5 ml**. Potrebno je upotrijebiti **uređaj za priključivanje bočice**.

#### Pazite da:

- bočica i pripremljena štrcaljka sadrže **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

| 1. Pripremite bočicu                                                                |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|  | Skinite kapicu.                           |
|  | Očistite čep bočice alkoholnom maramicom. |
| 2. Pripremite uređaj za priključivanje bočice                                       |                                           |
|  | Pritisnite prema dolje.                   |
|  | Odvrnite.                                 |

| 3., 4. Pričvrstite i napunite štrcaljku                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div> <div>  </div> <div>  </div> </div> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pričvrstite štrcaljku i ubrizgajte 1,5 ml zraka u bočicu.</li> <li>Preokrenite bočicu i izvucite sav sadržaj.</li> </ul> |
| 5. Pričvrstite iglu od 22G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml                                                                                                           |                                                                                                                                                                 |
| <div>  </div>                                                                                                           |                                                                                                                                                                 |
| 6. Očistite mjesto za injekciju na abdomenu bolesnika                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                 |
| <div>  </div>                                                                                                           | Moguća mjesta za primjenu injekcije (najmanje 5 cm od pupka).                                                                                                   |
| 7. Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Sunlenca                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |
| <div>  </div>                                                                                                           |                                                                                                                                                                 |

## 8. Primijenite 2. injekciju

8



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sunlenca 300 mg filmom obložene tablete lenakapavir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Sunlenca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Sunlenca
3. Kako uzimati lijek Sunlenca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Sunlenca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Sunlenca i za što se koristi**

Sunlenca sadrži djelatnu tvar lenakapavir. To je antiretrovirusni lijek poznat kao inhibitor kapside.

Sunlenca **se koristi u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima** za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV) koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Koristi se za liječenje infekcije virusom HIV-a u odraslih osoba s ograničenim mogućnostima liječenja (na primjer kada drugi antiretrovirusni lijekovi nisu dovoljno učinkoviti ili nisu prikladni).

Liječenje lijekom Sunlenca u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati funkciju Vašeg imunološkog sustava (prirodne obrane tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.

Liječnik će Vas upozoriti da se tablete lijeka Sunlenca uzimaju prije nego što prvi put primite injekcije lijeka Sunlenca.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Sunlenca**

##### **Nemojte uzimati lijek Sunlenca**

- ako ste alergični na lenakapavir ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
  - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
  - **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja

- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ **Nemojte uzimati lijek Sunlenca i odmah obavijestite svog liječnika** ako mislite da se bilo što od ovoga odnosi na Vas.

### Upozorenja i mjere opreza

#### Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Sunlenca

- **Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste ikad bolovali od teške bolesti jetre ili ako su pretrage pokazale da imate tegobe s jetrom.** Liječnik će pomno razmotriti potrebu za liječenjem lijekom Sunlenca.

#### Dok uzimate lijek Sunlenca

Kad počnete uzimati lijek Sunlenca, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije.**

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.** Za više informacija pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave.*

#### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina. Primjena lijeka Sunlenca u bolesnika mlađih od 18 godina nije još ispitana, tako da nije poznato koliko je primjena ovoga lijeka sigurna i učinkovita u toj dobnoj skupini.

#### Drugi lijekovi i Sunlenca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Sunlenca može ući u interakciju s drugim lijekovima. To može onemogućiti pravilno djelovanje lijeka Sunlenca ili drugih lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

#### Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Sunlenca:

- **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ **Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, nemojte uzimati lijek Sunlenca i odmah obavijestite liječnika.**

#### Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- antibiotike koji sadrže:
  - rifabutin
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja, a sadrže:
  - okskarbazepin ili fenobarbital
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om, a koji sadrže:
  - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ili etravirin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje migrenske glavobolje, a koji sadrže:
  - dihidroergotamin ili ergotamin

- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, a koji sadrže:
  - sildenafil ili tadalafil
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije, a koji sadrže:
  - vardenafil
- kortikosteroide (poznate i pod nazivom „steroidi“) koji se uzimaju kroz usta ili daju injekcijom za liječenje alergija, upalnih bolesti crijeva i raznih drugih bolesti koje uključuju upale u tijelu, a koji sadrže:
  - deksametazon ili hidrokortizon/kortizon
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje kolesterola, a koji sadrže:
  - lovastatin ili simvastatin
- antiaritmike koji se primjenjuju za liječenje srčanih problema, a koji sadrže:
  - digoksin
- lijekove koji se primjenjuju kako bi Vam pomogli zaspati, a koji sadrže:
  - midazolam ili triazolam
- antikoagulanse koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka, a koji sadrže:
  - rivaroksaban, dabigatran ili edoksaban.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova** ili ako počnete uzimati bilo koji od ovih lijekova tijekom liječenja lijekom Sunlenca. Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kao mjera opreza, izbjegavajte primjenu lijeka Sunlenca tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik kaže drugačije.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će lijek Sunlenca imati ikakav učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Sunlenca sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek Sunlenca**

Sunlenca se **koristi u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima** za liječenje infekcije virusom HIV-a. Liječnik će Vam reći koje druge lijekove morate uzimati za liječenje infekcije virusom HIV-a i kada ih treba uzimati.

Liječenje lijekom Sunlenca počinje tabletama koje uzimate kroz usta, a nakon toga slijede injekcije koje će Vam dati liječnik ili medicinska sestra, kako je opisano u nastavku.

**Obratite se svom liječniku prije nego uzmete tablete.** Reći će Vam kada trebate početi uzimati tablete i kada će biti zakazan termin za Vaše prve injekcije.

### **1. dan liječenja:**

- Dvije tablete, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

## **2. dan liječenja:**

- Dvije tablete, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

## **8. dan liječenja:**

- Jedna tableta, uzima se kroz usta. Može se uzimati s hranom ili bez nje.

## **15. dan liječenja:**

- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam odjednom dvije injekcije u abdomen (trbuh).

## **Svaki 6 mjeseci:**

- Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam odjednom dvije injekcije u abdomen.

## **Ako uzmete više lijeka Sunlenca nego što ste trebali**

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet. Ako uzmete više od preporučene doze lijeka Sunlenca, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).

## **Važno je da ne propustite dozu tableta lijeka Sunlenca.**

**Ako ste zaboravili uzeti tablete,** odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

**Ako povratite** unutar 3 sata od uzimanja tableta lijeka Sunlenca, odmah se obratite svom liječniku i uzmite druge dvije tablete. Ako povratite, a prošlo je više od 3 sata od uzimanja lijeka Sunlenca, ne trebate uzeti više tableta do Vaših sljedećih predviđenih tableta ili injekcije.

## **Ako propustite primiti injekciju lijeka Sunlenca**

- Važno je da dođete na **zakazane termine svakih 6 mjeseci** kako biste primili injekcije lijeka Sunlenca. To će pomoći u kontroliranju Vaše infekcije virusom HIV-a i spriječiti pogoršanje bolesti.
- Ako mislite da nećete moći doći na termin za primanje injekcija, nazovite svog liječnika što prije radi dogovora o mogućnostima liječenja.

## **Nemojte prestati uzimati lijek Sunlenca**

Nemojte prestati uzimati tablete lijeka Sunlenca bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja lijeka Sunlenca može ozbiljno utjecati na djelovanje budućeg liječenja infekcije virusom HIV-a.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika**

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusom HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji,** kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također pojaviti nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije virusom HIV-a. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:



- slabosti mišića
- slabosti koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu tijela
- osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti.

➔ Ako opazite ove ili bilo kakve druge simptome upale ili infekcije, **odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

### **Česte nuspojave**

*(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

- **mučnina**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Sunlenca**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sunlenca sadrži**

Djelatna tvar je lenakapavir. Jedna tableta sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

Drugi sastojci su

#### *Jezgra tablete*

Manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), kopovidon, magnezijev stearat (E572), poloksamer (pogledajte dio 2. *Sunlenca sadrži natrij*).

#### *Film ovojnica*

Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

### **Kako Sunlenca izgleda i sadržaj pakiranja**

Sunlenca filmom obložene tablete bež su boje, u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i „62L“ na drugoj strani tablete. Lijek Sunlenca dostupan je u blisteru s 5 tableta obloženom blister karticom. Blister je smješten u vrećicu od folije. Vrećica od folije sadrži silikagel kao sredstvo za sušenje koje mora ostati u vrećici od folije kako bi se očuvale tablete. Silikagel se nalazi u odvojenom paketiću ili kutijici i ne smije se progutati.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.