

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 464 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienreizējas devas flakons satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 463,5 mg lenakapavīra (*lenacapavir*) / 1,5 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).
Dzidrs, dzeltens līdz brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sunlenca injekcija kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir paredzēta, lai ārstētu pieaugušos ar multirezistentu HIV-1 infekciju, kuriem tāpēc nav iespējams nodrošināt supresīvu pretvīrusu zāļu shēmu (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Katra injekcija jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Pirms lenakapavīra terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistam rūpīgi jāizvēlas pacienti, kuri piekrīt nepieciešamajam injekciju plānam, un jāinformē pacienti par plānoto zāļu ievadīšanas vizīšu apmeklēšanas svarīgumu, lai uzturētu vīrusa nomākumu un mazinātu viroloģiskās rikošeta reakcijas un iespējamās rezistences attīstības risku saistībā ar izlaistajām devām. Turklāt veselības aprūpes speciālistam jāinformē pacienti par optimizētas fona terapijas (OFT) shēmas ievērošanas svarīgumu, lai vairāk samazinātu viroloģiskās rikošeta reakcijas un iespējamās rezistences attīstības risku.

Ja Sunlenca lietošana tiek pārtraukta, ir svarīgi, ja tas ir iespējams, sākt alternatīvu, pilnībā supresīvu pretretrovīrusu shēmu ne vēlāk kā 28 nedēļas pēc pēdējās Sunlenca injekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Uzsākšana

Ārstēšanas 1. un 2. dienā ieteicamā Sunlenca deva ir 600 mg iekšķīgi lietojamu tablešu veidā.

Ārstēšanas 8. dienā ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot iekšķīgi. Pēc tam ārstēšanas 15. dienā ieteicamā deva ir 927 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā.

Iekšķīgi lietojamās tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt Sunlenca tablešu zāļu aprakstu).

Uzturēšana

Ieteicamā Sunlenca deva ir 927 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā reizi 6 mēnešos (26 nedēļās) pēc pēdējās injekcijas datuma (+/- 2 nedēļas).

1. tabula. Ieteicamā Sunlenca ārstēšanas shēma: uzsākšanas un uzturēšanas devu plāns

Ārstēšanas laiks	
Sunlenca deva: uzsākšana	
1. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
2. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
8. diena	300 mg iekšķīgi (1 x 300 mg tablete)
15. diena	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^a)
Sunlenca deva: uzturēšana	
Reizi 6 mēnešos (26 nedēļas) ^b +/- 2 nedēļas	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^a)

a Divas injekcijas vēderā, katra atsevišķā vietā.

b Pēc pēdējās injekcijas datuma.

Izlaista deva

Uzturēšanas periodā, ja pēc pēdējās injekcijas ir pagājušas vairāk nekā 28 nedēļas un ja klīniski ir lietderīgi turpināt Sunlenca terapiju, shēma ir jāatsāk no 1. dienas (skatīt 1. tabulu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Sunlenca nav pētīta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā ($CrCl < 15$ ml/min vai tiek saņemta nieru aizstājterapija) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc Sunlenca jālieto piesardzīgi šādiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Sunlenca lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc šiem pacientiem Sunlenca jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Sunlenca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai.

Sunlenca injekcijas drīkst veikt tikai subkutāni vēderā (divas injekcijas, katra atsevišķā vietā), un tās ir jāievada veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu). Sunlenca injekcijas NEDRĪKST veikt intradermāli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu skatīt sadaļā "Lietošanas norādījumi" lietošanas instrukcijā. "Lietošanas norādījumi" ir pieejami arī kartītes veidā injekcijas komplektā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem, piemēram:

- antimikobakteriāliem līdzekļiem: rifampicīnu;
- pretkrampju līdzekļiem: karbamazepīnu, fenitoīnu;
- augu izcelsmes līdzekļiem: divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rezistences risks pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Ja Sunlenca lietošana tiek pārtraukta, lai samazinātu vīrusu rezistences attīstības risku, ir svarīgi, ja tas ir iespējams, uzsākt alternatīvu, pilnībā supresīvu pretretrovīrusu shēmu ne vēlāk kā 28 nedēļas pēc pēdējās Sunlenca injekcijas.

Ja ir aizdomas par virusoloģisku neveiksmi, pēc iespējas jāuzsāk alternatīva shēma.

Citu zāļu lietošana pēc lenakapavīra lietošanas pārtraukšanas

Ja Sunlenca lietošana tiek pārtraukta, lenakapavīra atlikuma koncentrācija pacientu sistēmiskajā cirkulācijā var saglabāties ilgu laiku. Šī koncentrācija var ietekmēt citu zāļu (t.i., jutīgo CYP3A substrātu) iedarbību, kas tiek uzsākta 9 mēnešu laikā pēc pēdējās Sunlenca subkutānās devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nav paredzams, ka šī koncentrācija ietekmēs citu pretretrovīrusu līdzekļu iedarbību, kas tiek uzsākta pēc Sunlenca lietošanas pārtraukšanas.

Imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Pacientiem ar HIV, kuriem, uzsākot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy*, CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem, kas var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā neatbilstošas ievadīšanas gadījumā

Neatbilstošas ievadīšanas (intradermālas injekcijas) gadījumi tikuši saistīti ar nopietnām reakcijām injekcijas vietā, tostarp nekrozi un čūlu. Sunlenca injekcijas drīkst veikt tikai subkutāni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lēni izzūdoši vai neizzūdoši mezgliņi un sacietējumi injekcijas vietā

Sunlenca ievadīšana var izraisīt lokālas reakcijas injekcijas vietā (*injection site reactions*, ISR), tostarp mezgliņus un sacietējumus. Veselības aprūpes speciālistam jāinformē pacienti, ka mezgliņu un sacietējumu izzušana injekcijas vietā var aizņemt ilgāku laiku nekā citu ISR gadījumā vai arī tie var neizzust vispār. CAPELLA pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) ar pirmajām Sunlenca injekcijām saistītie mezgliņi nebija izzuduši 10% dalībnieku pēc mediānā 554 dienu novērošanas perioda, savukārt visi sacietējumi bija izzuduši (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms, kas dažiem dalībniekiem

veicina mezglīņu un sacietējumu saglabāšanos injekcijas vietā, nav pilnībā skaidrs, bet var būt saistīts ar zemādas zāļu depo un ar to saistīto reakciju uz svešķermeni injekcijas vietā. Neizzūdošas ISR gadījumā jāveic klīniska uzraudzība.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti ir jāinformē, ka Sunlenca un jebkura cita pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas radītas komplikācijas. Tāpēc šie pacienti ir rūpīgi jānovēro ārstiem, kuriem ir pieredze pacientu ar HIV saistīto slimību ārstēšanā.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir mēreni CYP3A un P-gp inducētāji (piemēram, efavirenzs), nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), piemēram, atazanavīru/kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenakapavīra farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir CYP3A, P-gp un UGT1A1 substrāts. Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētāji, piemēram, rifampicīns, var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskā efekta zudumu un rezistences attīstību, tāpēc vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji spēcīgi CYP3A un P-gp inducētāji, piemēram, efavirenzs, arī var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), piemēram, atazanavīrs/kobicistats, var nozīmīgi palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori atsevišķi (piemēram, vorikonazols) vai spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori kopā (piemēram, kobicistats) neizraisa klīniski nozīmīgu lenakapavīra iedarbības palielināšanos.

Lenakapavīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors. Ieteicams ievērot piesardzību, ja Sunlenca tiek lietots vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A un/vai P-gp substrātu ar šauru terapeitiskās darbības indeksu. Lenakapavīrs nav klīniski nozīmīgs BCRP inhibitors un neinhibē OATP.

2. tabula. Mijiedarbība starp Sunlenca un citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI		
Rifampicīns ^{a,b,c} (600 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Videjās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
Rifabutinā	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga rifabutīna lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okскарbazepīns Fenobarbitāls	Vienlaicīga karbamazepīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla vai fenitoīna lietošana ar lenakapavīru var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvu pretkrampju līdzekļu lietošana.
AUGU IZCELSMES ZĀLES		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga divšķautņu asinszāles lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
Atazanavīrs/kobicistats ^{b,d,e} (300 mg/150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Efavirens ^{b,d,f} (600 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirīns Nevirapīns Tipranavīrs/ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga etravirīna, nevirapīna vai tipranavīra/ritonavīra lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	
Kobicistats ^{b,d,g} (150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Darunavīrs/kobicistats ^{b,d,h} (800 mg/150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga ritonavīra lietošana var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
Tenofovīra alafenamīds ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovīrs ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofovīra alafenamīda devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDU ATVASINĀJUMI		
Dihidroergotamīns Ergotamīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība, ja dihidroergotamīnu vai ergotamīnu lieto vienlaicīgi ar Sunlenca.
FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar PDE-5 inhibitoriem var palielināt to koncentrāciju plazmā.	PDE-5 inhibitoru lietošana plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā: vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama. PDE-5 inhibitoru lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai: Sildenafilis: ieteicamā sākuma deva ir 25 mg. Vardenafilis: ne vairāk kā 5 mg 24 stundu periodā. Tadalafilis: - Lietošanai pēc nepieciešamības: ne vairāk kā 10 mg ik pēc 72 stundām - Lietošanai reizi dienā: deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg
KORTIKOSTEROĪDI (sistēmiskie)		
Kortizons/hidrokortizons Deksametazons	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Lenakapavīra koncentrācija plazmā var samazināties, ja to lieto vienlaikus ar sistēmiskas iedarbības deksametonu, kā rezultātā var rasties terapeitiskās iedarbības samazināšanās un attīstīties rezistence.	Sunlenca vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem, kuru iedarbību ievērojami palielina CYP3A inhibitori, var palielināt Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma risku. Sākt ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu. Lietojot sistēmiskas iedarbības deksametonu vienlaikus ar Sunlenca, jāievēro piesardzība, jo īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Sākt lietot lovastatīnu un simvastatīnu ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu (piemēram, miopātija).
Atorvastatīns		Atorvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pitavastatīns ^{d,i,l} (2 mg vienreizējā deva; vienlaicīgi vai 3 dienas pēc lenakapavīra lietošanas)	Pitavastatīns: AUC:↔ C _{max} :↔	Pitavastatīna un rosuvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rosuvastatīns ^{d,i,m} (5 mg vienreizējā deva)	Rosuvastatīns: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms ^{d,i,n} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; vienlaicīga lietošana)	Midazolāms: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroksimidazolāms ^o : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Jāievēro piesardzība, ja midazolāmu vai triazolāmu lieto vienlaicīgi ar Sunlenca.
Midazolāms ^{d,i,n} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; 1 dienu pēc lenakapavīra lietošanas)	Midazolāms: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroksimidazolāms ^o : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolāms	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar triazolāmu var palielināt triazolāma koncentrāciju plazmā.	
ANTIKOAGULANTI		
Tiešie iekšķīgi lietojamie antikoagulanti (<i>Direct Oral Anticoagulants</i> , DOAC) Rivaroksabāns Dabigatrāns Edoksabāns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar DOAC var palielināt DOAC koncentrāciju plazmā.	Iespējamā asiņošanas riska dēļ var būt nepieciešama DOAC devas pielāgošana. Sīkāku informāciju par lietošanu kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem un/vai P-gp inhibitoriem skatiet DOAC zāļu aprakstā.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols ^{a,b,p,q} (400 mg divas reizes dienā/200 mg divas reizes dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Itrakonazols Ketokonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu vai ketokonazolu var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
H2 RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns ^{a,b} (40 mg reizi dienā, 2 stundas pirms lenakapavīra lietošanas)	Famotidīns: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Famotidīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
IEKŠĶĪGI LIETOJAMIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Progestīni	Mijiedarbība nav pētīta. Lietojot kopā ar lenakapavīru, var palielināties etinilestradiola un progestīnu koncentrācija plazmā.	Etinilestradiola un progestīnu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
DZIMUMHORMONI		
17β-estradiols Antiandrogēni Progestogēns Testosterons	Mijiedarbība nav pētīta. Lietojot kopā ar lenakapavīru, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties.	Šo dzimumhormonu devas pielāgošana nav nepieciešama.

- a Tukšā dūšā.
- b Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 300 mg vienreizējā devā.
- c Novērtēts kā spēcīgs CYP3A induktors un P-gp un UGT inducētājs.
- d Pēc ēšanas.
- e Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un UGT1A1 un P-gp inhibitors.
- f Novērtēts kā vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp inducētājs.
- g Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors.
- h Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors un inducētājs.
- i Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 600 mg vienreizējā devā, kam sekoja piesātinājošā shēma ar 600 mg divas reizes dienā 2 dienas. Kopā ar katru no vienlaicīgi lietotajām zālēm tika ievadītas vienreizējās 600 mg lenakapavīra devas.
- j Novērtēts kā P-gp substrāts.
- k Tenofovīra alafenamīds *in vivo* tiek pārvērsts par tenofovīru.
- l Novērtēts kā OATP substrāts.
- m Novērtēts kā BCRP substrāts.
- n Novērtēts kā CYP3A substrāts.
- o Galvenais midazolāma aktīvais metabolīts.
- p Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors.
- q Šis pētījums tika veikts, lietojot vorikonazola 400 mg piesātinājošo devu divas reizes dienā vienu dienu, kam sekoja 200 mg uzturošā deva divas reizes dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lenakapavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sunlenca lietošanas grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar Sunlenca.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai lenakapavīrs izdalās cilvēka pienā. Pēc lietošanas žurkām grūsnības un laktācijas laikā lenakapavīrs tika konstatēts zemā līmenī žurku mazuļu plazmā, bez ietekmes uz šiem zīdītajiem mazuļiem.

Fertilitāte

Nav datu par lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paredzams, ka Sunlenca neietekmē vai nenoīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības intensīvi ārstētiem pieaugušiem dalībniekiem ar HIV bija reakcijas injekcijas vietā ISR (76%) un slikta dūša (6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību saraksts ir parādīts 3. tabulā. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$) ļoti reti ($<1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sastopamības biežums ^a	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Nav zināmi	imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	reakcijas injekcijas vietā ^b

a Biežums, pamatojoties uz visiem dalībniekiem (1. un 2. kohorta) CAPELLA (skatīt 5.1. apakšpunktu).

b Ietver pietūkumu injekcijas vietā, sāpes, mezgliņus, eritēmu, sacietējumu, niezi, ekstravazāciju, diskomfortu, veidojumu, hematomu, tūsku un čūlu, kas novēroti pētījumā CAPELLA, un nekrozi, kas identificēta pēcreģistrācijas uzraudzības pasākumos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Pacientiem ar HIV, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lokālas reakcijas injekcijas vietā (ISR)

Pēc 156 ārstēšanas nedēļām lielākajai daļai dalībnieku bija vieglas (1. pakāpe, 54%) vai vidēji smagas (2. pakāpe, 17%) ISR. Sešiem procentiem (4/72) dalībnieku novēroja smagas (3. pakāpes) ISR, kuru izzušanas laika mediāna bija 15 (diapazons: no 1 līdz 71) dienas. Nevienam dalībniekam neradās 4. pakāpes ISR. Visu ISR, izņemot mezgliņu un sacietējumu, izzušanas laika mediāna bija 5 dienas. Ar pirmajām Sunlenca injekcijām saistīto mezgliņu un sacietējumu izzušanas laika mediāna bija attiecīgi 191 (Q1, Q3: 71, 366) diena un 113 (Q1, Q3: 29, 224) dienas. Pēc mediānā 554 dienu novērošanas perioda ar pirmajām Sunlenca injekcijām saistītie mezgliņi nebija izzuduši 10% (7/72) dalībnieku. Visi ar pirmajām Sunlenca injekcijām saistītie sacietējumi bija izzuduši.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Sunlenca pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā

stāvokļa novērošanu. Tā kā lenakapavīram ir augsta saistība ar proteīniem, tā nozīmīga izvadīšana ar hemodialīzi ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05AX31.

Darbības mehānisms

Lenakapavīrs ir vairākpakāpju, selektīvs HIV-1 kapsīda funkcijas inhibitors, kas tieši piesaistās robežvirsmā starp kapsīda proteīna (CA) apakšvienībām. Lenakapavīrs inhibē HIV-1 replikāciju, kavējot vairākus būtiskus soļus vīrusa dzīves ciklā, ieskaitot kapsīda mediēto HIV-1 provirālās DNS iekļaušanu kodolā (bloķējot kodola importa proteīnu piesaistīšanos kapsīdam), vīrusa veidošanos un atbrīvošanos (kavējot Gag/Gag-Pol funkcionēšanu, samazinot CA apakšvienību veidošanos) un kapsīda serdes veidošanos (kavējot kapsīda apakšvienību saistīšanos, izraisot kapsīda anomālijas).

Pretvīrusu aktivitāte un selektivitāte *in vitro*

Lenakapavīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4⁺ T limfocītos. Savvaļas tipa (*wild-type*, WT) HIV-1 vīrusam EC₅₀ un selektivitātes (CC₅₀/EC₅₀) vērtības attiecīgi bija robežās no 30 līdz 190 pM un no 140 000 līdz > 1 670 000. WT tipa HIV-1 vīrusam proteīnu pielāgotā lenakapavīra EC₉₅ MT-4 T šūnu līnijā bija 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapavīra pētījumā, lietojot to kombinācijā ar galvenajiem pretretrovīrusu līdzekļiem (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem [NRTI], nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem [NNRTI], integrāzes ķēdes pārnese inhibitoriem [*integrase strand transfer inhibitors*, INSTI] un proteāzes inhibitoriem [PI]), tika novērota sinerģiska pretvīrusu iedarbība. Zāļu antagonisms šajās kombinācijās netika novērots.

Lenakapavīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), ieskaitot apakštipus A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavīra aktivitāte pret HIV-2 izolātiem bija 15 līdz 25 reizes mazāka salīdzinājumā ar aktivitāti pret HIV-1.

Rezistence

Šūnu kultūrā

HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret lenakapavīru tika izdalīti šūnu kultūrā. *In vitro* rezistences pret lenakapavīru atlasē tika atklātas 7 CA mutācijas: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S un T107N atsevišķi vai divkārtšā kombinācijā. Fenotipiskā jutība pret lenakapavīru samazinājās 4 līdz > 3226 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu. HIV-1 variantiem ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos > 10 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu novēroja mazāku replikācijas spēju primārajos cilvēka CD4⁺ T limfocītos un makrofāgos (attiecīgi 0,03 – 28% un 1,9 – 72% WT vīrusam).

GS-US-200-4625 (CAPELLA) pētījumā 39% (28/72) no iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem bija piemēroti rezistences analīzei līdz 156. nedēļai (HIV-1 RNS $\geq$ 50 kopijas/ml apstiprinātas viroloģiskās neveiksmes gadījumā [suboptimāla viroloģiskā atbildes reakcija 4. nedēļā, viroloģiskā rikošeta reakcija vai virēmija pēdējā vizītē]) un tika analizēti ar lenakapavīra lietošanu saistīto mutāciju noteikšanai. Ar lenakapavīra lietošanu saistītas kapsīda mutācijas atklāja 19,0% (n = 14) šo dalībnieku. M66I CA mutāciju novēroja 8,3% (n = 6) dalībnieku atsevišķi vai kombinācijā

ar citām ar Sunlenca saistītām kapsīda mutācijām, ieskaitot Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T un T107T/A/C. Četriem dalībniekiem CA radās Q67H + K70R ar vai bez A105T un/vai T107N. Vienam dalībniekam radās K70N + N74K + T107T/N, vienam dalībniekam radās tikai N74D, vienam dalībniekam radās tikai Q67Q/H un vienam dalībniekam radās Q67K + K70H. Astoņiem dalībniekiem ar viroloģisku neveiksmi bija radušies rezistences aizvietoējumi pret OBR komponentiem.

Fenotipiskā analīze liecināja, ka M66I un Q67K + K70H mutācijas formas bija saistītas ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 234 (mediāna) un 167 reizēm salīdzinājumā ar WT vīrusu. Q67H + K70R + A105T vai T107N rezistences forma bija saistīta ar vidēji 195 reizes mazāku jutību pret lenakapavīru salīdzinājumā ar WT, un Q67H + K70R atsevišķi bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 15 reizēm salīdzinājumā ar WT. Mutāciju K70N + N74K klātbūtne bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 289 reizēm salīdzinājumā ar WT, un Q67Q/H mutācija bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 5,9 reizēm salīdzinājumā ar WT.

Krusteniskā rezistence

Lenakapavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika pārbaudīta pret plašu HIV-1 vietas mērķētu mutāciju un no pacientiem iegūtu HIV-1 izolātu spektru ar rezistenci pret 4 galvenajām pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, INSTI un PI; n = 58), kā arī pret vīrusiem ar rezistenci pret nobriešanas inhibitoriem (n = 24) un rezistenci pret iekļūšanas inhibitoru (*entry inhibitors*, EI) grupu (fostemsavīrs, ibalizumabs, maraviroks un enfuvirtīds; n = 42). Šie dati liecināja par pilnu lenakapavīra aktivitāti pret visiem pārbaudītajiem variantiem, norādot uz rezistences nepārklāšanos. Turklāt dabiski radušies Gag polimorfismi neietekmēja lenakapavīra pretvīrusu aktivitāti pacientu izolātos.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Paralēlu grupu QT/QTc novērtējuma pētījumā lenakapavīram netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTcF intervālu. Lietojot lenakapavīru supratēriskā devā (9 reizes lielākā par Sunlenca terapeitisko devu), QTcF paredzamā vidējā (90% ticamības intervāla augšējā robeža) pagarināšanās bija 2,6 (4,8) msek, un netika konstatēta saistība (p = 0,36) starp novēroto lenakapavīra koncentrāciju plazmā un QTcF izmaiņām.

Klīniskie dati

Sunlenca efektivitāte un drošums iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar multirezistenci pret HIV-1 ir balstīti uz datiem, kas iegūti 156 nedēļas ilgā daļēji randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā, daudzcentru pētījumā GS-US-200-4625 (CAPELLA).

CAPELLA pētījumā piedalījās 72 iepriekš plašu terapiju saņēmuši dalībnieki ar HIV-1 infekciju un rezistenci pret vairākām zāļu grupām. Dalībnieku iekļaušanas kritēriji ietvēra vīrusu slodzi ≥ 400 kopijas/ml, dokumentētu rezistenci pret vismaz divām pretretrovīrusu zālēm no vismaz 3 no 4 pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, PI un INSTI) un ne vairāk kā 2 pilnībā aktīvu pretretrovīrusu zāļu lietošanu no 4 pretretrovīrusu līdzekļu grupām sākumstāvoklī zāļu rezistences, nepanesamības, nepietiekamas pieejamības, kontraindikāciju vai citu drošuma apsvērumu dēļ.

Pētījuma populāciju veidoja divas kohortas. Dalībnieki tika iekļauti randomizētajā kohortā (1. kohorta, n = 36), ja HIV-1 RNS samazinājums salīdzinājumā ar skrīninga vizīti bija $< 0,5 \log_{10}$. Dalībnieki tika iekļauti nerandomizētajā kohortā (2. kohorta, n = 36), ja HIV-1 RNS samazinājums salīdzinājumā ar skrīninga vizīti bija $\geq 0,5 \log_{10}$ vai ja 1. kohorta bija sasniegusi plānoto apjomu. Dalībnieki 1., 2. un 8. dienā saņēma iekšķīgi attiecīgi 600 mg, 600 mg un 300 mg lenakapavīra, kam sekoja 927 mg ievadīšana subkutāni 15. dienā un vēlāk 927 mg ievadīšana subkutāni ik pēc 6 mēnešiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pētījuma 14 dienu ilgajā funkcionālajā monoterapijas periodā dalībnieki 1. kohortā aklā režīmā tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu Sunlenca vai placebo, vienlaikus turpinot neveiksmīgo terapijas shēmu. Pēc funkcionālā monoterapijas perioda dalībnieki, kuri bija saņēmuši Sunlenca, turpināja to

lietot un saņēma arī OFT; dalībnieki, kuri šajā periodā bija saņēmuši placebo, sāka lietot Sunlenca un saņēma OFT.

Lielākā daļa dalībnieku 1. kohortā bija vīrieši (72%), baltās rases (46%) vai melnās rases (46%) un vecumā no 24 līdz 71 gadam (vidēji [SN]: 52 [11,2] gadi). Sākmstāvokļa mediānā vīrusu slodze un CD4+ šūnu skaits bija attiecīgi 4,5 log₁₀ kopijas/ml (robežās no 2,33 līdz 5,40) un 127 šūnas/mm³ (robežās no 6 līdz 827). Sākotnējā neveiksmīgajā terapijas shēmā lielākā daļa (53%) dalībnieku nesaņēma pilnībā aktīvus līdzekļus.

Dalībnieki 2. kohortā 1. dienā sāka lietot Sunlenca un saņēma OFT.

Lielākā daļa dalībnieku 2. kohortā bija vīrieši (78%), baltās rases (36%), melnās rases (31%) vai aziāti (33%) un vecumā no 23 līdz 78 gadiem (vidēji [SN]: 48 [13,7] gadi). Sākmstāvokļa mediānā vīrusu slodze un CD4+ šūnu skaits bija attiecīgi 4,5 log₁₀ kopijas/ml (robežās no 1,28 līdz 5,70) un 195 šūnas/mm³ (robežās no 3 līdz 1 296). Pētījuma 2. kohortā sākotnējā neveiksmīgajā terapijas shēmā 31% dalībnieku nesaņēma pilnībā aktīvus pretretrovīrusu līdzekļus, 42% lietoja 1 pilnībā aktīvu līdzekli un 28% lietoja 2 vai vairāk pilnībā aktīvus līdzekļus.

Primārais efektivitātes vērtēšanas mērķa kritērijs bija dalībnieku īpatsvars 1. kohortā ar HIV-1 RNS samazinājumu $\geq 0,5$ log₁₀ kopijām/ml funkcionālā monoterapijas perioda beigās salīdzinājumā ar sākmstāvokli. Primārā vērtēšanas mērķa kritērija analīze liecināja par Sunlenca pārākumu pār placebo, kā norādīts 4. tabulā.

4. tabula. Dalībnieku īpatsvars ar vīrusa slodzes samazinājumu $\geq 0,5$ log₁₀ (1. kohorta)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Dalībnieku īpatsvars ar vīrusa slodzes samazinājumu $\geq 0,5$ log ₁₀	87,5%	16,7%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI); p vērtība	70,8% (no 34,9% līdz 90,0%); p < 0,0001	

Rezultāti 26., 52. un 156. nedēļā ir norādīti 5. tabulā un 6. tabulā.

5. tabula. Viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un < 200 kopijas/ml) 26. nedēļā^a 52. nedēļā^b un 156. nedēļā^c CAPELLA pētījumā, lietojot Sunlenca un OFT (1. kohorta)

	Sunlenca un OFT		
	26. nedēļa n = 36	52. nedēļa n = 36	156. nedēļa n = 34 ^d
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	81%	83%	65% ^e
HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml	89%	86%	68% ^f
HIV-1 RNS ≥ 50 kopijas/ml ^e	19%	14%	18%
HIV-1 RNS ≥ 200 kopijas/ml ^e	11%	11%	15%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 26. nedēļas, 52. nedēļas vai 156. nedēļas logā	0	3%	18%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ ^h	0	0	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ ⁱ , un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml vai < 200 kopijas/ml	0	3%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0	0	6%

a 26. nedēļas logs ilga no 184. līdz 232. dienai (ieskaitot).

b 52. nedēļas logs ilga no 324. līdz 414. dienai (ieskaitot).

c 156. nedēļas logs ilga no 1052. līdz 1142. dienai (ieskaitot).

d Divi dalībnieki, kuri pabeidza CAPELLA pētījumu pirms 156. nedēļas, tika izslēgti no analīzes.

e Pamatojoties uz trūkstošo = izslēgto analīzi, lai aprēķinātu trūkstošās vērtības, 82% (23/28) dalībnieku 156. nedēļā bija HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml.

f Pamatojoties uz trūkstošo = izslēgto analīzi, lai aprēķinātu trūkstošās vērtības, 86% (24/28) dalībnieku 156. nedēļā bija HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml.

- g Ietver dalībniekus, kuriem vīrusu slodze 26., 52. vai 156. nedēļas logā bija attiecīgi ≥ 50 kopijas/ml vai ≥ 200 kopijas/ml; dalībniekus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija attiecīgi ≥ 50 kopijas/ml vai ≥ 200 kopijas/ml.
- h Ietver dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.
- i Ietver dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

6. tabula. Viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 26. nedēļā^a, 52. nedēļā^b un 156. nedēļā^c CAPELLA pētījumā, lietojot Sunlenca un OFT (1. kohorta), atkarībā no sākumstāvokļa mainīgajiem lielumiem

	Sunlenca un OFT		
	26. nedēļa n = 36	52. nedēļa n = 36	156. nedēļa n = 34
Sākumstāvokļa vīrusa slodze plazmā (kopijas/ml)			
≤ 100 000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100 000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Sākumstāvokļa CD4+ skaits (šūnas/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Sākumstāvokļa INSTI rezistences profils			
Ar rezistenci pret INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Bez rezistences pret INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Pilnībā aktīvu ARV līdzekļu skaits OFT			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
DTG un/vai DRV lietošana OFT			
Ar DTG un DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Ar DTG, bez DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Bez DTG, ar DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Bez DTG vai DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = pretretrovīrusu līdzeklis; DRV = darunavīrs; DTG = dolutegravīrs; INSTI = integrāzes ķēdes pārneses inhibitors;

OFT = optimizēta fona terapija

a 26. nedēļas logs ilga no 184. līdz 232. dienai (ieskaitot).

b 52. nedēļas logs ilga no 324. līdz 414. dienai (ieskaitot).

c 156. nedēļas logs ilga no 1052. līdz 1142. dienai (ieskaitot).

Pētījuma 1. kohortā vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā 26. nedēļā, 52. nedēļā un 156. nedēļā attiecīgi bija 81 šūna/mm³ (robežās no -101 līdz 522), 82 šūnas/mm³ (robežās no -194 līdz 467) un 157 šūnas/mm³ (robežās no -93 līdz 659).

Pētījuma 2. kohortā 26., 52. un 156. nedēļā attiecīgi 81% (29/36), 72% (26/36) un 58% (21/36) dalībnieku sasniedza HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā attiecīgi bija 98 šūnas/mm³ (robežās no -103 līdz 459), 113 šūna/mm³ (robežās no -124 līdz 405) un 173 šūnas/mm³ (robežās no -168 līdz 455).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Sunlenca vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra iedarbība (AUC_{tau} , C_{max} un C_{trough}) iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija par 29% līdz 84% lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem bez HIV-1 infekcijas.

Uzsūkšanās

Subkutāna ievadīšana

Pēc subkutānas ievadīšanas lenakapavīrs pilnībā uzsūcas. Tā kā lenakapavīrs lēni atbrīvojas no subkutānās ievadīšanas vietas, subkutāni ievadītā lenakapavīra uzsūkšanās profils ir sarežģīts, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 84 dienas pēc devas.

Iekšķīga lietošana

Pēc iekšķīgas lietošanas lenakapavīrs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 4 stundas pēc Sunlenca lietošanas. Lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir zema (aptuveni no 6 līdz 10%). Lenakapavīrs ir P-gp substrāts.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lenakapavīra AUC, $C_{\max}$ un $T_{\max}$ rādītāji pēc lietošanas ar maltīti, kas satur mazu tauku daudzumu (aptuveni 400 kkal, tauku saturs 25%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 1000 kkal, tauku saturs 50%), bija salīdzināmi. Lenakapavīru var lietot iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā.

Farmakokinētiskie rādītāji

Simulētā lenakapavīra līdzsvara koncentrācijas iedarbība iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV infekciju, lietojot ieteicamās devas, ir norādīta 7. tabulā.

7. tabula. Lenakapavīra farmakokinētiskie rādītāji pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas

Rādītājs vidējais (%CV) ^a	1. un 2. diena: 600 mg (iekšķīgi), 8. diena: 300 mg (iekšķīgi), 15. diena: 927 mg (s.c.)		
	1. diena līdz 15. diena	15. diena līdz 6. mēneša beigām	Līdzsvara koncentrācija
$C_{\max}$ (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variācijas koeficients; s.c. = subkutāni

a Simulētā iedarbība, izmantojot populācijas FK analīzi.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija 976 litri.

Lenakapavīrs lielā apjomā saistās ar plazmas proteīniem (aptuveni 99,8%, pamatojoties uz *in vivo* datiem).

Biotransformācija

Pēc radioaktīvi iezīmētas lenakapavīra devas vienreizējas intravenozas ievadīšanas veseliem dalībniekiem 76% no kopējās radioaktīvi iezīmētās devas izdalījās izkārnījumos un < 1% izdalījās urīnā. Lenakapavīrs neizmainītā veidā bija galvenā struktūrdaļa plazmā (69%) un izkārnījumos (33%). Lenakapavīra eliminācijā metabolismam ir mazāka loma. Lenakapavīrs metabolizējās oksidēšanās, N-dealkilēšanās, hidrogenēšanas, amīdu hidrolīzes, glikuronēšanas, heksozes konjugēšanas, pentozes konjugēšanas un glutaciona konjugēšanas ceļā; galvenokārt ar CYP3A un UGT1A1 starpniecību. Vairāk nekā 10% no ar zālēm saistītās iedarbības plazmā nebija saistīta ar vienu cirkulējošu metabolītu.

Eliminācija

Eliminācijas pusperioda mediāna pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas bija attiecīgi 10 līdz 12 dienas un 8 līdz 12 nedēļas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra klīrenss iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija 3,62 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas ir nelineāra un mazāk nekā proporcionāla devai devas robežās no 50 līdz 1800 mg.

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc subkutānas injekcijas (309 mg/ml) ir proporcionāla devai devas robežās no 309 līdz 927 mg.

Citas īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un rase

Populācijas FK analīzes, izmantojot datus no pētījumiem ar pieaugušajiem, tostarp ierobežotu skaitu gadus vecāku dalībnieku ($n = 5$; ≥ 65 līdz 78 gadi), neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības lenakapavīra iedarbībā pēc vecuma, dzimuma, rases/etnicitātes vai ķermeņa masas.

Aknu darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā 1. fāzes pētījumā dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) lenakapavīra vidējā iedarbība (kopējā un nesaistītā veidā), vērtējot AUC_{inf} un C_{max} , bija attiecīgi 1,47 līdz 2,84 reizes un 2,61 līdz 5,03 reizes lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Tomēr šo iedarbības pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, pamatojoties uz lenakapavīra iedarbības un atbildes reakcijas sakarību. Lenakapavīra farmakokinētika dalībniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā pētījumā dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais kreatinīna klīrenss ≥ 15 un < 30 ml/min.). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lenakapavīra iedarbība palielinājās (AUC_{inf} un C_{max} pieauga attiecīgi par 84% un 162%) salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību; tomēr šo pieaugumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Dalībniekiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, ieskaitot dalībniekus, kuriem veic dialīzi, lenakapavīra farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā aptuveni 99,8% lenakapavīra saistās ar proteīniem, dialīzes ietekme uz lenakapavīra iedarbību ir maz ticama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Konvenciālajos genotoksicitātes testos lenakapavīram netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēniskām pelēm devās līdz 300 mg/kg/devā ik pēc 13 nedēļām, kas radīja aptuveni 60 reizes lielāku iedarbību nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamās devas (CID), lenakapavīrs nebija kancerogēns.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā novēroja lenakapavīra terapijas izraisītu subkutānu primāro sarkomu, kas saistīta ar fibrozi un iekaisumu injekcijas vietās dzīvniekiem, kuri saņēma 927 mg/kg devu vienu reizi 13 nedēļās. 11/110 dzīvniekiem novēroja sarkomu, lietojot lielas devas,

kad katram dzīvniekam bija līdz 16 injekcijas vietām – tas atbilda <1 % no visām injekcijas vietām visiem dzīvniekiem, kas saņēma lielu devu. Zāļu koncentrācija injekcijas depo vietās ir grūti nosakāma, bet sistēmiski 927 mg/kg deva atbilst 44 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Nenovērotas nelabvēlīgas ietekmes līmenī (*NOAEL – no-observed-adverse-effect level*) 309 mg/kg deva atbilst 25 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām ir nosliece uz sarkomu veidošanos subkutānas injekcijas vietā, tomēr klīnisko nozīmīgumu nevar izslēgt, ņemot vērā ilgo zāļu depo periodu cilvēkiem. Nebija neoplazmu, kas saistītas ar sistēmisku lenakapavīra iedarbību, lietojot jebkādu devu.

Žurku un trušu mātītēm, kas grūsnības laikā saņēma lenakapavīru, pēcnācējiem neatklāja nozīmīgu toksisku ietekmi uz attīstības mērķa kritērijiem.

Žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti neietekmēja lenakapavīra iedarbība, kas līdz pat 8 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām un trušiem embriofetālo attīstību neietekmēja iedarbība, kas attiecīgi līdz 21 un 172 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Iedarbība, kas līdz 7 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēku, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem, žurkām neietekmēja prenatalo un postnatālo attīstību.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām novēroja lenakapavīra pārnesei jaundzimušajiem žurku mazuliem no mātītēm, bet nav zināms, vai pārnese notika, šķērsojot placentas barjeru vai izdaloties pienā; šī iemesla dēļ lenakapavīra potenciāls šķērsot placentas barjeru vai izdalīties pienā cilvēkam nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogols (E1521)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Kad šķīdums ir ievilkts šļircēs, no mikrobioloģiskā viedokļa injekcijas jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot ārpus iepakojuma 25 °C temperatūrā.

Ja šķīdums nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem atbildība jāuzņemas lietotājam.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Sunlenca injekcija ir iepakota dozēšanas komplektā, kas satur:

- 2 caurspīdīga stikla flakonus, kas katrs satur 1,5 ml šķīduma injekcijām. Flakoni ir noslēgti ar elastomēra butilgumijas aizbāžņiem un alumīnija blīvēm ar noņemamiem vāciņiem;
- 2 flakona piekļuves ierīces, 2 vienreizējās lietošanas šļircēs un 2 injekciju drošuma adatas subkutānai injekcijai (22. izmēra, 12,7 mm).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievērojiet aseptikas noteikumus. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Sunlenca injekcija ir dzeltens līdz brūns šķīdums. Nelietojiet Sunlenca injekciju, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai satur daļiņas. Kad šķīdums ir izvilks no flakona, subkutāna injekcija jāievada pēc iespējas ātrāk.

Injekcijas komplekta sastāvdaļas ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Nepieciešams lietot flakona piekļuves ierīci. Pilnai devai nepieciešamas divas 1,5 ml injekcijas.

Pilnīgi lietošanas norādījumi par rīkošanos ar Sunlenca injekciju ir sniegti lietošanas instrukcijā (skatīt "Lietošanas norādījumi").

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1671/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 17. augustā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenakapavīra (*lenacapavir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Bēšas kapsulas formas apvalkotās tabletes, 10 mm x 21 mm lielas, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā tabletes pusē un „62L” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sunlenca tablete kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir paredzēta, lai ārstētu pieaugušos ar multirezistentu HIV-1 infekciju, kuriem tāpēc nav iespējams nodrošināt supresīvu pretvīrusu zāļu shēmu, iekšķīgi nodrošinot piesātinošo devu pirms ilgstošas darbības lenakapavīra injekcijas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Pirms lenakapavīra terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistam rūpīgi jāizvēlas pacienti, kuri piekrīt nepieciešamajam injekciju plānam, un jāinformē pacienti par plānoto zāļu ievadīšanas vizīšu apmeklēšanas svarīgumu, lai uzturētu vīrusa nomākumu un mazinātu viroloģiskās rikošeta reakcijas un iespējamās rezistences attīstības risku saistībā ar izlaistajām devām. Turklāt veselības aprūpes speciālistam jāinformē pacienti par optimizētas fona terapijas (OFT) shēmas ievērošanas svarīgumu, lai vairāk samazinātu viroloģiskās rikošeta reakcijas un iespējamās rezistences attīstības risku.

Devas

Lai uzsāktu lenakapavīra terapiju, Sunlenca apvalkotās tabletes lieto, lai iekšķīgi nodrošinātu piesātinošo devu pirms Sunlenca injekcijas.

Uzsākšana

Ārstēšanas 1. un 2. dienā ieteicamā Sunlenca deva ir 600 mg iekšķīgi lietojamu tablešu veidā.

Ārstēšanas 8. dienā ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot iekšķīgi. Pēc tam ārstēšanas 15. dienā ieteicamā deva ir 927 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Ieteicamā Sunlenca ārstēšanas shēma: uzsākšana

Ārstēšanas laiks	Sunlenca deva: uzsākšana
1. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
2. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
8. diena	300 mg iekšķīgi (1 x 300 mg tablete)
15. diena	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^a)

a Divas injekcijas vēderā, katra atsevišķā vietā.

Izlaista deva

Ja ir izlaista 2. dienas (600 mg) iekšķīgā deva un:

- ir pagājušas mazāk nekā 6 dienas, pacientam 600 mg deva jālieto pēc iespējas drīzāk un 300 mg deva 8. dienā;
- ir pagājušas 6 dienas vai vairāk, pacientam jālieto 600 mg deva pēc iespējas drīzāk un 300 mg deva 15. dienā.

Ja ir izlaista 8. dienas (300 mg) iekšķīgā deva un:

- ir pagājušas mazāk nekā 6 dienas, pacientam 300 mg deva jālieto pēc iespējas drīzāk;
- ir pagājušas 6 dienas vai vairāk, pacientam jālieto 300 mg deva 15. dienā.

Neatkarīgi no tā, kad tiek lietota 2. vai 8. dienas iekšķīgā deva, subkutāna injekcija jāievada 15. dienā, kā aprakstīts 1. tabulā.

Ja 3 stundu laikā pēc Sunlenca iekšķīgās devas lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra iekšķīgā deva. Ja vairāk nekā 3 stundas pēc Sunlenca iekšķīgās devas lietošanas pacientam sākas vemšana, cita Sunlenca iekšķīgā deva nav jālieto, un ir jāturpina plānotā dozēšanas shēma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Sunlenca nav pētīta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā ($CrCl < 15$ ml/min vai tiek saņemta nieru aizstājterapija) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc Sunlenca jālieto piesardzīgi šiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Sunlenca devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Sunlenca lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc šiem pacientiem Sunlenca jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Sunlenca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Sunlenca tabletes ir jālieto kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt, jo ietekme uz lenakapavīra uzsūkšanos nav pētīta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem, piemēram:

- antimikobakteriāliem līdzekļiem: rifampicīnu;
- pretkrampju līdzekļiem: karbamazepīnu, fenitoīnu;
- augu izcelsmes līdzekļiem: divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Pacienti ar HIV, kuriem, uzsākot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy*, CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem, kas var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti ir jāinformē, ka Sunlenca un jebkura cita pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas radītas komplikācijas. Tāpēc šie pacienti ir rūpīgi jānovēro ārstiem, kuriem ir pieredze pacientu ar HIV saistīto slimību ārstēšanā.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir mēreni CYP3A un P-gp inducētāji (piemēram, efavirenzs), nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), piemēram, atazanavīru/kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenakapavīra farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir CYP3A, P-gp un UGT1A1 substrāts. Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētāji, piemēram, rifampicīns, var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskā efekta zudumu un rezistences attīstību, tāpēc vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji spēcīgi CYP3A un P-gp inducētāji, piemēram, efavirenzs, arī var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), piemēram, atazanavīrs/kobicistats, var nozīmīgi palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori atsevišķi (piemēram, vorikonazols) vai spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori kopā (piemēram, kobicistats) neizraisa klīniski nozīmīgu lenakapavīra iedarbības palielināšanos.

Lenakapavīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors. Ieteicams ievērot piesardzību, ja Sunlenca tiek lietots vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A un/vai P-gp substrātu ar šauru terapeitiskās darbības indeksu. Lenakapavīrs nav klīniski nozīmīgs BCRP inhibitors un neinhibē OATP.

2. tabula. Mijiedarbība starp Sunlenca un citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
<i>ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI</i>		
Rifampicīns ^{a,b,c} (600 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga rifabutīna lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamazepīns Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns Fenobarbitāls	Vienlaicīga karbamazepīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla vai fenitoīna lietošana ar lenakapavīru var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvu pretkrampju līdzekļu lietošana.
<i>AUGU IZCELSMES ZĀLES</i>		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga divšķautņu asinszāles lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
Atazanavīrs/kobicistats ^{b,d,e} (300 mg/150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Efavirens ^{b,d,f} (600 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirīns Nevirapīns Tipranavīrs/ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga etravirīna, nevirapīna vai tipranavīra/ritonavīra lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	
Kobicistats ^{b,d,g} (150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Darunavīrs/kobicistats ^{b,d,h} (800 mg/150 mg reizi dienā)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga ritonavīra lietošana var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
Tenofovīra alafenamīds ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovīrs ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofovīra alafenamīda devas pielāgošana nav nepieciešama.
MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDU ATVASINĀJUMI		
Dihidroergotamīns Ergotamīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība, ja dihidroergotamīnu vai ergotamīnu lieto vienlaicīgi ar Sunlenca.
FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilīns Tadalafils Vardenafils	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar PDE-5 inhibitoriem var palielināt to koncentrāciju plazmā.	PDE-5 inhibitoru lietošana plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā: vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama. PDE-5 inhibitoru lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai: Sildenafilīns: ieteicamā sākuma deva ir 25 mg. Vardenafils: ne vairāk kā 5 mg 24 stundu periodā. Tadalafils: - Lietošanai pēc nepieciešamības: ne vairāk kā 10 mg ik pēc 72 stundām - Lietošanai reizi dienā: deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
KORTIKOSTEROĪDI (sistēmiskie)		
Kortizons/hidrokortizons Deksametazons	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Lenakapavīra koncentrācija plazmā var samazināties, ja to lieto vienlaikus ar sistēmiskas iedarbības deksametonu, kā rezultātā var samazināties terapeitiskā iedarbība un attīstīties rezistence.	Sunlenca vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem, kuru iedarbību ievērojami palielina CYP3A inhibitori, var palielināt Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma risku. Sākt ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu. Lietojot sistēmiskas iedarbības deksametonu vienlaikus ar Sunlenca, jāievēro piesardzība, jo īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Sākt lietot lovastatīnu un simvastatīnu ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu (piemēram, miopātija).
Atorvastatīns		Atorvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pitavastatīns ^{d,i,l} (2 mg vienreizējā deva; vienlaicīgi vai 3 dienas pēc lenakapavīra lietošanas)	Pitavastatīns: AUC:↔ C _{max} :↔	Pitavastatīna un rosuvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rosuvastatīns ^{d,i,m} (5 mg vienreizējā deva)	Rosuvastatīns: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms ^{d,i,n} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; vienlaicīga lietošana)	Midazolāms: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroksimidazolāms ^o : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Jāievēro piesardzība, ja midazolāmu vai triazolāmu lieto vienlaicīgi ar Sunlenca.
Midazolāms ^{d,i,n} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; 1 dienu pēc lenakapavīra lietošanas)	Midazolāms: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroksimidazolāms ^o : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolāms	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar triazolāmu var palielināt triazolāma koncentrāciju plazmā.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Sunlenca
ANTIKOAGULANTI		
Tiešie iekšķīgie antikoagulanti (<i>Direct Oral Anticoagulants</i> , DOAC) Rivaroksabāns Dabigatrāns Edoksabāns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar DOAC var palielināt DOAC koncentrāciju plazmā.	Iespējamā asiņošanas riska dēļ var būt nepieciešama DOAC devas pielāgošana. Sīkāku informāciju par lietošanu kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem un/vai P-gp inhibitoriem skatiet DOAC zāļu aprakstā.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols ^{a,b,p,q} (400 mg divas reizes dienā/200 mg divas reizes dienā)	Lenakapavīrs: AUC:↑ 41% C _{max} :↔	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Itrakonazols Ketokonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu vai ketokonazolu var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
H2 RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns ^{a,b} (40 mg reizi dienā, 2 stundas pirms lenakapavīra lietošanas)	Famotidīns: AUC:↑ 28% C _{max} :↔	Famotidīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
IEKŠĪGI LIETOJAMIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Progestīni	Mijiedarbība nav pētīta. Lietojot kopā ar lenakapavīru, var palielināties etinilestradiola un progestīnu koncentrācija plazmā.	Etinilestradiola un progestīnu devas pielāgošana nav nepieciešama.
DZIMUMHORMONI		
17β-estradiols Antiandrogēni Progestogēns Testosterons	Mijiedarbība nav pētīta. Lietojot kopā ar lenakapavīru, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties.	Šo dzimumhormonu devas pielāgošana nav nepieciešama.

a Tukšā dūšā.

b Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 300 mg vienreizējā devā.

c Novērtēts kā spēcīgs CYP3A induktors un P-gp un UGT inducētājs.

d Pēc ēšanas.

e Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un UGT1A1 un P-gp inhibitors.

f Novērtēts kā vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp inducētājs.

g Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors.

h Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors un inducētājs.

i Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 600 mg vienreizējā devā, kam sekoja piesātinošā shēma ar 600 mg divas reizes dienā 2 dienas. Kopā ar katru no vienlaicīgi lietotajām zālēm tika ievadītas vienreizējās 600 mg lenakapavīra devas.

j Novērtēts kā P-gp substrāts.

k Tenofovīra alafenamīds *in vivo* tiek pārvērsts par tenofovīru.

l Novērtēts kā OATP substrāts.

m Novērtēts kā BCRP substrāts.

n Novērtēts kā CYP3A substrāts.

o Galvenais midazolāma aktīvais metabolīts.

p Novērtēts kā spēcīgs CYP3A inhibitors.

q Šis pētījums tika veikts, lietojot vorikonazola 400 mg piesātinošo devu divas reizes dienā vienu dienu, kam sekoja 200 mg uzturošā deva divas reizes dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lenakapavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sunlenca lietošanas grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar Sunlenca.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai lenakapavīrs izdalās cilvēka pienā. Pēc lietošanas žurkām grūsnības un laktācijas laikā lenakapavīrs tika konstatēts zemā līmenī žurku mazuļu plazmā, bez ietekmes uz šiem zīdītājiem mazuļiem.

Fertilitāte

Nav datu par lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paredzams, ka Sunlenca neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības intensīvi ārstētiem pieaugušiem dalībniekiem ar HIV bija slikta dūša (6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību saraksts ir parādīts 3. tabulā. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sastopamības biežums ^a	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Nav zināmi	imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša

a Biežums, pamatojoties uz visiem dalībniekiem (1. un 2. kohorta) CAPELLA (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Pacientiem ar HIV, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Sunlenca pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Tā kā lenakapavīram ir augsta saistība ar proteīniem, tā nozīmīga izvadīšana ar hemodialīzi ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05AX31.

Darbības mehānisms

Lenakapavīrs ir vairākpakāpju, selektīvs HIV-1 kapsīda funkcijas inhibitors, kas tieši piesaistās robežvirsmā starp kapsīda proteīna (CA) apakšvienībām. Lenakapavīrs inhibē HIV-1 replikāciju, kavējot vairākus būtiskus soļus vīrusa dzīves ciklā, ieskaitot kapsīda mediēto HIV-1 provirālās DNS iekļaušanu kodolā (bloķējot kodola importa proteīnu piesaistīšanos kapsīdam), vīrusa veidošanos un atbrīvošanos (kavējot Gag/Gag-Pol funkcionēšanu, samazinot CA apakšvienību veidošanos) un kapsīda serdes veidošanos (kavējot kapsīda apakšvienību saistīšanos, izraisot kapsīda anomālijas).

Pretvīrusu aktivitāte un selektivitāte *in vitro*

Lenakapavīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4⁺ T limfocītos. Savvaļas tipa (*wild-type*, WT) HIV-1 vīrusam EC₅₀ un selektivitātes (CC₅₀/EC₅₀) vērtības attiecīgi bija robežās no 30 līdz 190 pM un no 140 000 līdz > 1 670 000. WT HIV-1 vīrusam proteīnu pielāgotā lenakapavīra EC₉₅ MT-4 T šūnu līnijā bija 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapavīra pētījumā, lietojot to kombinācijā ar galvenajiem pretretrovīrusu līdzekļiem (nukleoīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem [NRTI], nenukleoīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem [NNRTI], integrāzes ķēdes pārnese inhibitoriem [*integrase strand transfer inhibitors*, INSTI] un proteāzes inhibitoriem [PI]), tika novērota sinerģiska pretvīrusu iedarbība. Zāļu antagonisms šajās kombinācijās netika novērots.

Lenakapavīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), ieskaitot apakštīpus A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavīra aktivitāte pret HIV-2 izolātiem bija 15 līdz 25 reizes mazāka salīdzinājumā ar aktivitāti pret HIV-1.

Rezistence

Šūnu kultūrā

HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret lenakapavīru tika izdalīti šūnu kultūrā. *In vitro* rezistences pret lenakapavīru atlasē tika atklātas 7 CA mutācijas: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S un T107N atsevišķi vai divkārtējā kombinācijā. Fenotipiskā jutība pret lenakapavīru samazinājās 4 līdz > 3226 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu. HIV-1 variantiem ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos > 10 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu novēroja mazāku replikācijas spēju primārajos cilvēka CD4+ T limfocītos un makrofāgos (attiecīgi 0,03 – 28% un 1,9 – 72% WT vīrusam).

GS-US-200-4625 (CAPELLA) pētījumā 39% (28/72) no iepriekš plašu terapiju saņēmušiem pacientiem bija piemēroti rezistences analīzei līdz 156. nedēļai (HIV-1 RNS $\geq$ 50 kopijas/ml apstiprinātas viroloģiskās neveiksmes gadījumā [suboptimāla viroloģiskā atbildes reakcija 4. nedēļā, viroloģiskā rikošeta reakcija vai virēmija pēdējā vizītē]) un tika analizēti ar lenakapavīra lietošanu saistīto mutāciju noteikšanai. Ar lenakapavīra lietošanu saistītas kapsīda mutācijas atklāja 19,0% (n = 14) šo dalībnieku. M66I CA mutāciju novēroja 8,3% (n = 6) dalībnieku atsevišķi vai kombinācijā ar citām ar Sunlenca saistītām kapsīda mutācijām, ieskaitot Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T un T107T/A/C. Četriem dalībniekiem CA radās Q67H + K70R ar vai bez A105T un/vai T107N. Vienam dalībniekam radās K70N + N74K + T107T/N, vienam dalībniekam radās tikai N74D, vienam dalībniekam radās tikai Q67Q/H un vienam dalībniekam radās Q67K + K70H. Astoņiem dalībniekiem ar viroloģisku neveiksmi bija radušās rezistences aizvietoējumi pret OBR komponentiem.

Fenotipiskā analīze liecināja, ka M66I un Q67K + K70H mutācijas formas bija saistītas ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 234 (mediāna) un 167 reizēm salīdzinājumā ar WT. Q67H + K70R + A105T vai T107N rezistences forma bija saistīta ar vidēji 195 reizes mazāku jutību pret lenakapavīru salīdzinājumā ar WT, un Q67H + K70R atsevišķi bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 15 reizēm salīdzinājumā ar WT. Mutāciju K70N + N74K klātbūtne bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 289 reizēm salīdzinājumā ar WT, un Q67Q/H mutācija bija saistīta ar jutības pret lenakapavīru samazināšanos par 5,9 reizēm salīdzinājumā ar WT.

Krusteniskā rezistence

Lenakapavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika pārbaudīta pret plašu HIV-1 vietas mērķētu mutāciju un no pacientiem iegūtu HIV-1 izolātu spektru ar rezistenci pret 4 galvenajām pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, INSTI un PI; n = 58), kā arī pret vīrusiem ar rezistenci pret nobriešanas inhibitoriem (n = 24) un rezistenci pret iekļūšanas inhibitoru (*entry inhibitors*, EI) grupu (fostemsavīrs, ibalizumabs, maraviroks un enfuvirtīds; n = 42). Šie dati liecināja par pilnu lenakapavīra aktivitāti pret visiem pārbaudītajiem variantiem, norādot uz rezistences nepārklāšanos. Turklāt dabiski radušies Gag polimorfismi neietekmēja lenakapavīra pretvīrusu aktivitāti pacientu izolātos.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Paralēlu grupu QT/QTc novērtējuma pētījumā lenakapavīram netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTcF intervālu. Lietojot lenakapavīru supraterapeitiskā devā (9 reizes lielākā par Sunlenca terapeitisko devu), QTcF paredzamā vidējā (90% ticamības intervāla augšējā robeža) pagarināšanās bija 2,6 (4,8) msek, un netika konstatēta saistība (p = 0,36) starp novēroto lenakapavīra koncentrāciju plazmā un QTcF izmaiņām.

Klīniskie dati

Sunlenca efektivitāte un drošums iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar multirezistenci pret HIV-1 ir balstīti uz datiem, kas iegūti 156 nedēļas ilgā daļēji randomizētā, placebo kontrolētā, dubultaklā, daudzcentru pētījumā GS-US-200-4625 (CAPELLA).

CAPELLA pētījumā piedalījās 72 iepriekš plašu terapiju saņēmuši dalībnieki ar HIV-1 infekciju un rezistenci pret vairākām zāļu grupām. Dalībnieku iekļaušanas kritēriji ietvēra vīrusu slodzi $\geq$ 400 kopijas/ml, dokumentētu rezistenci pret vismaz divām pretretrovīrusu zālēm no vismaz 3 no 4 pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, PI un INSTI) un ne vairāk kā 2 pilnībā aktīvu

pretretrovīrusu zāļu lietošanu no 4 pretretrovīrusu līdzekļu grupām sākumstāvoklī zāļu rezistences, nepanesamības, nepietiekamas pieejamības, kontrindikāciju vai citu drošuma apsvērumu dēļ.

Pētījuma populāciju veidoja divas kohortas. Dalībnieki tika iekļauti randomizētajā kohortā (1. kohorta, n = 36), ja HIV-1 RNS samazinājums salīdzinājumā ar skrīninga vizīti bija $< 0,5 \log_{10}$. Dalībnieki tika iekļauti nerandomizētajā kohortā (2. kohorta, n = 36), ja HIV-1 RNS samazinājums salīdzinājumā ar skrīninga vizīti bija $\geq 0,5 \log_{10}$ vai ja 1. kohorta bija sasniegusi plānoto apjomu. Dalībnieki 1., 2. un 8. dienā saņēma iekšķīgi attiecīgi 600 mg, 600 mg un 300 mg lenakapavīra, kam sekoja 927 mg ievadīšana subkutāni 15. dienā un vēlāk 927 mg ievadīšana subkutāni ik pēc 6 mēnešiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pētījuma 14 dienu ilgajā funkcionālajā monoterapijas periodā dalībnieki 1. kohortā aklā režīmā tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu lenakapavīru vai placebo, vienlaikus turpinot neveiksmīgo terapijas shēmu. Pēc funkcionālā monoterapijas perioda dalībnieki, kuri bija saņēmuši Sunlenca, turpināja to lietot un saņēma arī OFT; dalībnieki, kuri šajā periodā bija saņēmuši placebo, sāka lietot Sunlenca un saņēma OFT.

Lielākā daļa dalībnieku 1. kohortā bija vīrieši (72%), baltās rases (46%) vai melnās rases (46%) un vecumā no 24 līdz 71 gadam (vidēji [SN]: 52 [11,2] gadi). Sākumstāvokļa mediānā vīrusu slodze un CD4+ šūnu skaits bija attiecīgi $4,5 \log_{10}$ kopijas/ml (robežās no 2,33 līdz 5,40) un 127 šūnas/mm^3 (robežās no 6 līdz 827). Sākotnējā neveiksmīgajā terapijas shēmā lielākā daļa (53%) dalībnieku nesaņēma pilnībā aktīvus līdzekļus.

Dalībnieki 2. kohortā 1. dienā sāka lietot Sunlenca un saņēma OFT.

Lielākā daļa dalībnieku 2. kohortā bija vīrieši (78%), baltās rases (36%), melnās rases (31%) vai aziāti (33%) un vecumā no 23 līdz 78 gadiem (vidēji [SN]: 48 [13,7] gadi). Sākumstāvokļa mediānā vīrusu slodze un CD4+ šūnu skaits bija attiecīgi $4,5 \log_{10}$ kopijas/ml (robežās no 1,28 līdz 5,70) un 195 šūnas/mm^3 (robežās no 3 līdz 1 296). Pētījuma 2. kohortā sākotnējā neveiksmīgajā terapijas shēmā 31% dalībnieku nesaņēma pilnībā aktīvus pretretrovīrusu līdzekļus, 42% lietoja 1 pilnībā aktīvu līdzekli un 28% lietoja 2 vai vairāk pilnībā aktīvus līdzekļus.

Primārais efektivitātes vērtēšanas mērķa kritērijs bija dalībnieku īpatsvars 1. kohortā ar HIV-1 RNS samazinājumu $\geq 0,5 \log_{10}$ kopijām/ml funkcionālā monoterapijas perioda beigās salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Primārā vērtēšanas mērķa kritērija analīze liecināja par Sunlenca pārākumu pār placebo, kā norādīts 4. tabulā.

4. tabula. Dalībnieku īpatsvars ar vīrusa slodzes samazinājumu $\geq 0,5 \log_{10}$ (1. kohorta)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Dalībnieku īpatsvars ar vīrusa slodzes samazinājumu $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5%	16,7%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI); p vērtība	70,8% (no 34,9% līdz 90,0%); p < 0,0001	

Rezultāti 26., 52. un 156. nedēļā ir norādīti 5. tabulā un 6. tabulā.

5. tabula. Viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un < 200 kopijas/ml) 26. nedēļā^a, 52. nedēļā^b un 156. nedēļā^c CAPELLA pētījumā, lietojot Sunlenca un OFT (1. kohorta)

	Sunlenca un OFT		
	26. nedēļa n = 36	52. nedēļa n = 36	156. nedēļa n = 34 ^d
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	81%	83%	65% ^e
HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml	89%	86%	68% ^f
HIV-1 RNS ≥ 50 kopijas/ml ^g	19%	14%	18%
HIV-1 RNS ≥ 200 kopijas/ml ^g	11%	11%	15%

	Sunlenca un OFT		
	26. nedēļa n = 36	52. nedēļa n = 36	156. nedēļa n = 34 ^d
Nav datu par viroloģisko iznākumu 26. nedēļas, 52. nedēļas vai 156. nedēļas logā	0	3%	18%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ ^h	0	0	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ ⁱ , un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml vai < 200 kopijas/ml	0	3%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0	0	6%

a 26. nedēļas logs ilga no 184. līdz 232. dienai (ieskaitot).

b 52. nedēļas logs ilga no 324. līdz 414. dienai (ieskaitot).

c 156. nedēļas logs ilga no 1052. līdz 1142. dienai (ieskaitot).

d Divi dalībnieki, kuri pabeidza CAPELLA pētījumu pirms 156. nedēļas, tika izslēgti no analīzes.

e Pamatojoties uz trūkstošo = izslēgto analīzi, lai aprēķinātu trūkstošās vērtības, 82% (23/28) dalībnieku 156. nedēļā bija HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml.

f Pamatojoties uz trūkstošo = izslēgto analīzi, lai aprēķinātu trūkstošās vērtības, 86% (24/28) dalībnieku 156. nedēļā bija HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml.

g Ietver dalībniekus, kuriem vīrusu slodze 26. vai 52. nedēļas logā bija attiecīgi ≥ 50 kopijas/ml vai ≥ 200 kopijas/ml; dalībniekus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija attiecīgi ≥ 50 kopijas/ml vai ≥ 200 kopijas/ml.

h Ietver dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

i Ietver dalībniekus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

6. tabula. Viroloģiskie iznākumi (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 26. nedēļā^a, 52. nedēļā^b un 156. nedēļā^c CAPELLA pētījumā, lietojot Sunlenca un OFT (1. kohorta), atkarībā no sākumstāvokļa mainīgajiem lielumiem

	Sunlenca un OFT		
	26. nedēļa n = 36	52. nedēļa n = 36	156. nedēļa n = 34
Sākumstāvokļa vīrusa slodze plazmā (kopijas/ml)			
≤ 100 000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100 000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Sākumstāvokļa CD4+ skaits (šūnas/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Sākumstāvokļa INSTI rezistences profils			
Ar rezistenci pret INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Bez rezistences pret INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Pilnībā aktīvu ARV līdzekļu skaits OFT			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
DTG un/vai DRV lietošana OFT			
Ar DTG un DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Ar DTG, bez DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Bez DTG, ar DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Bez DTG vai DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = pretretrovīrusu līdzeklis; DRV = darunavīrs; DTG = dolutegravīrs; INSTI = integrāzes ķēdes pārsēšanas inhibitori;

OFT = optimizēta fona terapija

a 26. nedēļas logs ilga no 184. līdz 232. dienai (ieskaitot).

b 52. nedēļas logs ilga no 324. līdz 414. dienai (ieskaitot).

c 156. nedēļas logs ilga no 1052. līdz 1142. dienai (ieskaitot).

Pētījuma 1. kohortā vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā 26. nedēļā, 52. nedēļā un 156. nedēļā attiecīgi bija 81 šūna/mm³ (robežās no -101 līdz 522), 82 šūnas/mm³ (robežās no -194 līdz 467) un 157 šūnas/mm³ (robežās no -93 līdz 659).

Pētījuma 2. kohortā 26., 52. un 156. nedēļā attiecīgi 81% (29/36), 72% (26/36) un 58% (21/36) dalībnieku sasniedza HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā attiecīgi bija 98 šūnas/mm³ (robežās no -103 līdz 459), 113 šūnas/mm³ (robežās no -124 līdz 405) un 173 šūnas/mm³ (robežās no -168 līdz 455).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Sunlenca vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra iedarbība (AUC_{tau} , C_{max} un C_{trough}) iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija par 29% līdz 84% lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem bez HIV-1 infekcijas.

Uzsūkšanās

Iekšķīga lietošana

Pēc iekšķīgas lietošanas lenakapavīrs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 4 stundas pēc Sunlenca lietošanas. Lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir zema (aptuveni no 6 līdz 10%). Lenakapavīrs ir P-gp substrāts.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lenakapavīra AUC , C_{max} un T_{max} rādītāji pēc lietošanas ar maltīti, kas satur mazu tauku daudzumu (aptuveni 400 kkal, tauku saturs 25%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 1000 kkal, tauku saturs 50%), bija salīdzināmi. Lenakapavīru var lietot iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā.

Subkutāna ievadīšana

Pēc subkutānas ievadīšanas lenakapavīrs pilnībā uzsūcas. Tā kā lenakapavīrs lēni atbrīvojas no subkutānās ievadīšanas vietas, subkutāni ievadītā lenakapavīra uzsūkšanās profils ir sarežģīts, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 84 dienas pēc devas.

Farmakokinētiskie rādītāji

Simulētā lenakapavīra līdzsvara koncentrācijas iedarbība iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV infekciju, lietojot ieteicamās devas, ir norādīta 7. tabulā.

7. tabula. Lenakapavīra farmakokinētiskie rādītāji pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas

Rādītājs vidējais (%CV) ^a	1. un 2. diena: 600 mg, 8. diena: 300 mg (iekšķīgi), 15. diena: 927 mg (s.c.)		
	1. diena līdz 15. diena	15. diena līdz 6. mēneša beigām	Līdzsvara koncentrācija
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	15 600 (52,9)	250 000 (66,6)	300 000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = variācijas koeficients; s.c. = subkutāni

a Simulētā iedarbība, izmantojot populācijas FK analīzi.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija 976 litri.

Lenakapavīrs lielā apjomā saistās ar plazmas proteīniem (aptuveni 99,8%, pamatojoties uz *in vivo* datiem).

Biotransformācija

Pēc radioaktīvi iezīmētas lenakapavīra devas vienreizējas intravenozas ievadīšanas veseliem dalībniekiem 76% no kopējās radioaktīvi iezīmētās devas izdalījās izkārnījumos un < 1% izdalījās urīnā. Lenakapavīrs neizmainītā veidā bija galvenā struktūrdaļa plazmā (69%) un izkārnījumos (33%). Lenakapavīra eliminācijā metabolismam ir mazāka loma. Lenakapavīrs metabolizējās oksidēšanās, N-dealkilēšanās, hidrogenēšanas, amīdu hidrolīzes, glikuronēšanas, heksozes konjugēšanas, pentozes konjugēšanas un glutatona konjugēšanas ceļā; galvenokārt ar CYP3A un UGT1A1 starpniecību. Vairāk nekā 10% no ar zālēm saistītās iedarbības plazmā nebija saistīta ar vienu cirkulējošu metabolītu.

Eliminācija

Eliminācijas pusperioda mediāna pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas bija attiecīgi 10 līdz 12 dienas un 8 līdz 12 nedēļas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lenakapavīra klīrensns iepriekš plašu terapiju saņēmušiem dalībniekiem ar HIV-1 infekciju bija 3,62 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas ir nelineāra un mazāk nekā proporcionāla devai devas robežās no 50 līdz 1800 mg.

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc subkutānas injekcijas (309 mg/ml) ir proporcionāla devai devas robežās no 309 līdz 927 mg.

Citas īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un rase

Populācijas FK analīzes, izmantojot datus no pētījumiem ar pieaugušajiem, tostarp ierobežotu skaitu gados vecāku dalībnieku (n = 5; ≥ 65 līdz 78 gadi), neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības lenakapavīra iedarbībā pēc vecuma, dzimuma, rases/etnicitātes vai ķermeņa masas.

Aknu darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā 1. fāzes pētījumā dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) lenakapavīra vidējā iedarbība (kopējā un nesaistītā veidā), vērtējot AUC_{inf} un C_{max}, bija attiecīgi 1,47 līdz 2,84 reizes un 2,61 līdz 5,03 reizes lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Tomēr šo iedarbības pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, pamatojoties uz lenakapavīra iedarbības un atbildes reakcijas sakarību. Lenakapavīra farmakokinētika dalībniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā pētījumā dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais kreatinīna klīrensns ≥ 15 un < 30 ml/min.). Dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lenakapavīra iedarbība palielinājās (AUC_{inf} un C_{max} pieauga attiecīgi par 84% un 162%) salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību; tomēr šo pieaugumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, ieskaitot pacientus, kuriem veic dialīzi, lenakapavīra farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā aptuveni 99,8% lenakapavīra saistās ar proteīniem, dialīzes ietekme uz lenakapavīra iedarbību ir maz ticama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Konvenciālajos genotoksicitātes testos lenakapavīram netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēniskām pelēm devās līdz 300 mg/kg/devā ik pēc 13 nedēļām, kas radīja aptuveni 60 reizes lielāku iedarbību nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamās devas (CID), lenakapavīrs nebija kancerogēns.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā novēroja lenakapavīra terapijas izraisītu subkutānu primāro sarkomu, kas saistīta ar fibrozi un iekaisumu injekcijas vietās dzīvniekiem, kuri saņēma 927 mg/kg devu vienu reizi 13 nedēļās. 11/110 dzīvniekiem novēroja sarkomu, lietojot lielas devas, kad katram dzīvniekam bija līdz 16 injekcijas vietām – tas atbilda <1 % no visām injekcijas vietām visiem dzīvniekiem, kas saņēma lielu devu. Zāļu koncentrācija injekcijas depo vietās ir grūti nosakāma, bet sistēmiski 927 mg/kg deva atbilst 44 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Nenovērotas nelabvēlīgas ietekmes līmenī (*NOAEL – no-observed-adverse-effect level*) 309 mg/kg deva atbilst 25 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām ir nosliece uz sarkomu veidošanos subkutānas injekcijas vietā, tomēr klīnisko nozīmīgumu nevar izslēgt, ņemot vērā ilgo zāļu depo periodu cilvēkiem. Nebija neoplazmu, kas saistītas ar sistēmisku lenakapavīra iedarbību, lietojot jebkādu devu.

Žurku un trušu mātītēm, kas grūsnības laikā saņēma lenakapavīru, pēcnācējiem neatklāja nozīmīgu toksisku ietekmi uz attīstības mērķa kritērijiem.

Žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti neietekmēja lenakapavīra iedarbība, kas līdz pat 8 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām un trušiem embriofetālo attīstību neietekmēja iedarbība, kas attiecīgi līdz 21 un 172 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Iedarbība, kas līdz 7 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēku, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem, žurkām neietekmēja prenatalo un postnatālo attīstību.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām novēroja lenakapavīra pārnesei jaundzimušajiem žurku mazuliem no mātītēm, bet nav zināms, vai pārnese notika, šķērsojot placentas barjeru vai izdaloties pienā; šī iemesla dēļ lenakapavīra potenciāls šķērsot placentas barjeru vai izdalīties pienā cilvēkam nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)

Kopovidons

Magnija stearāts (E572)

Poloksamērs

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Sunlenca tabletes ir iepakotas bērniem neatveramā caurspīdīgā PVH/alumīnija/kartona blisterī. Blisteris kopā ar silikagela desikantu ir iepakots elastīgā laminētā maisiņā. Iepakojumā ir 5 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1671/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 17. augustā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs vienas devas flakons satur lenacapavīra nātrija sāli, kas atbilst 463,5 mg lenacapavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tas satur arī makrogolu (E1521) un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 vienreizējas devas flakoni

2 flakona piekļuves ierīces

2 šļirces

2 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1671/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
PC

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sunlenca 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KARTĪTES AIZMUGURE- tikai veselības aprūpes speciālistiem
LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

463,5 mg/1,5 ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

FLAKONS x2



FLAKONA PIEKĻUVES IERĪCE x2



ŠĻIRCE x2



22 G, 13 mm INJEKCIJAS ADATA x2



PIEZĪME: visas sastāvdaļas ir paredzētas vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai veselības aprūpes speciālistiem
LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

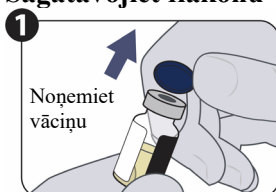
UZMANĪBU!

- Pilnai devai ir nepieciešamas **DIVAS 1,5 ml injekcijas**
- Nepieciešams lietot **FLAKONA PIEKĻUVES IERĪCI**

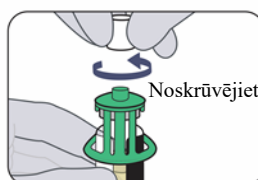
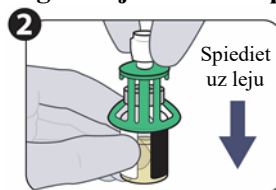
Pārliecinieties, ka:

- flakons un sagatavotā šļirce satur **dzeltenu līdz brūnu šķīdumu bez daļiņām;**
- saturs **nav bojāts;**
- zālēm **nav beidzies derīguma termiņš.**

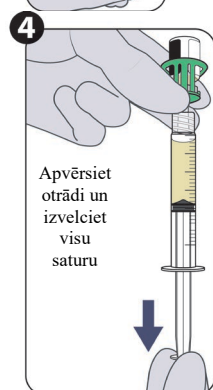
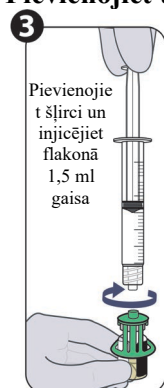
Sagatavojiet flakonu



Sagatavojiet flakona piekļuves ierīci

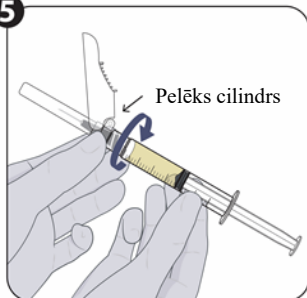


Pievienojiet un uzpildiet šļirci



Pievienojiet šļircei 22 G injekcijas adatu, izvadiet gaisa burbulīšus un uzpildiet līdz 1,5 ml

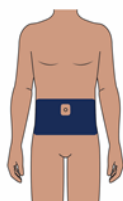
5



Notīriet injekcijas vietu uz pacienta vēdera

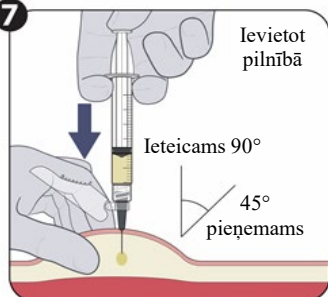
6

● = Injekcijas vietas
iespējas (vismaz 5 cm no
nabas)



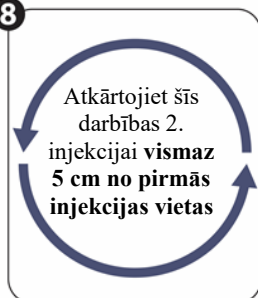
Subkutāni injicējiet 1,5 ml Sunlenca

7



Ievadiet 2. injekciju

8



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE UN MAISIŅŠ (APVALKOTĀ TABLETE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 300 mg apvalkotās tabletes
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lenacapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenacapavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

5 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Atplēsiet vai ar šķērēm atgrieziet pa griešanas līniju. [Tikai maisīnam]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1671/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunlenca [Tikai kastīte]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai kastīte]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
PC
[Tikai kastīte]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (5 tablešu blisteriepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunlenca 300 mg apvalkotās tabletes
lenacapavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gilead Sciences Ireland UC

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. dienā lietot divas tabletes
Datums: / /
2. dienā lietot divas tabletes
Datums: / /
8. dienā lietot vienu tableti
Datums: / /

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sunlenca 464 mg šķīdums injekcijām lenacapavir

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sunlenca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sunlenca saņemšanas
3. Kā saņemt Sunlenca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sunlenca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sunlenca un kādam nolūkam to lieto

Sunlenca satur aktīvo vielu lenacapavīru. Šīs ir pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā kapsīdu inhibitori.

Sunlenca ir ilgstošas darbības zāles, un **tās lieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm** 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) – vīrusa, kas izraisa iegūtā imūndeficīta sindromu (AIDS), ārstēšanai.

To lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (piemēram, ja citas pretretrovīrusu zāles nav pietiekami efektīvas vai nav piemērotas).

Ārstēšana ar Sunlenca kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabo Jūsu imūnsistēmas (organisma dabiskās aizsardzības) darbību un samazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Sunlenca saņemšanas

Nesaņemiet Sunlenca šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lenacapavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - **rifamicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
 - **divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)**, kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

➔ **Nesaņemiet Sunlenca un nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja domājat, ka tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sunlenca lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums jebkad ir bijusi smaga aknu slimība vai ja testi ir parādījuši aknu darbības traucējumus. Jūsu ārsts rūpīgi izlems, vai ārstēt Jūs ar Sunlenca.

Sunlenca lietošanas laikā

Uzsākot Sunlenca lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- iekaisuma vai infekcijas pazīmes.
- Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā “*Iespējamās blakusparādības*”.
- reakcijas Sunlenca injekcijas vietā.
- Injekcijas vietā var rasties mezgliņi vai sacietējumi. Dažos gadījumos šādi mezgliņi saglabājas ilgāk par gadu un dažos gadījumos var vispār neizzust. Ja tie nepazūd līdz nākamās injekcijas veikšanas reizei, informējiet ārstu. Plašāku informāciju skatiet 4. punktā “*Iespējamās blakusparādības*”.

Regulāri apmeklējumi ir svarīgi

Ir svarīgi ievērot plānotos apmeklējumus, lai saņemtu Sunlenca injekciju, kontrolētu HIV infekciju un novērstu slimības pasliktināšanos. Konsultējieties ar ārstu, ja apsverat ārstēšanas pārtraukšanu. Ja Jūs nokavēsiet Sunlenca injekciju vai pārtrauksiet Sunlenca lietošanu, Jums būs jālieto citas zāles, lai ārstētu HIV infekciju un samazinātu vīrusu rezistences attīstības risku.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam. Sunlenca lietošana pacientiem līdz 18 gadu vecumam vēl nav pētīta, tāpēc nav zināms, cik tās ir drošas un efektīvas šai vecuma grupai.

Citas zāles un Sunlenca

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Sunlenca mijiedarbība ar citām zālēm. Tas var traucēt Sunlenca vai citu zāļu normālu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Sunlenca:

- rifampicīnu, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- karbamazepīnu, fenitoīnu, ko lieto krampju novēršanai;
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nesāņemiet Sunlenca injekciju un nekavējoties pastāstiet ārstam.

Jo īpaši konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat:

- antibiotikas, kas satur:
 - rifabutīnu;
- pretkrampju līdzekļus, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai un kuri satur:

- okskarbazepīnu vai fenobarbitālu;
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai, kas satur:
 - atazanavīru/kobicistatu, efavirenzu, nevirapīnu, tipranavīru/ritonavīru vai etravirīnu;
- zāles, ko lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai un kas satur:
 - dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai, kas satur:
 - sildenafilu vai tadalafilu;
- zāles, ko lieto impotences ārstēšanai un kas satur:
 - vardenafilu;
- kortikosteroīdus (pazīstami arī kā “steroīdi”), ko lieto iekšķīgi vai saņem injekcijas veidā, lai ārstētu alerģiju, iekaisīgas zarnu slimības un citas dažādas slimības, kas saistītas ar iekaisumiem organismā, un kas satur:
 - deksametazonu vai hidrokortizonu/kortizonu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un kas satur:
 - lovastatīnu vai simvastatīnu;
- antiaritmiskos līdzekļus, ko lieto sirds problēmu ārstēšanai un kas satur:
 - digoksīnu;
- zāles, ko lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt, un kas satur:
 - midazolāmu vai triazolāmu;
- antikoagulantus, ko lieto, lai novērstu un ārstētu asins recekļu veidošanos, un kas satur:
 - rivaroksabānu, dabigatrānu vai edoksabānu.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm** vai sākat lietot jebkuras no šīm zālēm Sunlenca terapijas laikā. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Sunlenca ir ilgstošas darbības zāles. Ja pēc apspriešanās ar ārstu Jūs nolemjat pārtraukt ārstēšanu vai lietot citas zāles, Jums jāzina, ka zems lenakapavīra (Sunlenca aktīvās vielas) līmenis var saglabāties Jūsu organismā daudzus mēnešus pēc pēdējās injekcijas. Zemam atlikušajam līmenim nevajadzētu ietekmēt citas pretretrovīrusu zāles, kuras vēlāk lietojat HIV-1 infekcijas ārstēšanai. Zemais lenakapavīra līmenis Jūsu organismā tomēr var ietekmēt dažas citas zāles, ja tās lietojat 9 mēnešu laikā pēc pēdējās Sunlenca injekcijas. Pārtraucot ārstēšanu ar Sunlenca, konsultējieties ar ārstu, lai uzzinātu, vai šādas zāles ir drošas Jūsu lietošanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Piesardzības nolūkos Jums ir jāizvairās no Sunlenca lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav norādījis citādi.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas drīz ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Sunlenca ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sunlenca satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā saņemt Sunlenca

Sunlenca **lieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm** HIV infekcijas ārstēšanai. Jūsu ārsts ieteiks, kuras citas zāles Jums jālieto HIV infekcijas ārstēšanai un kad tās jālieto.

Jūsu ārstēšana ar Sunlenca sākas ar iekšķīgi lietojamām tabletēm un turpinās ar injekcijām, ko ievada ārsts vai medmāsa, kā aprakstīts turpmāk.

Pirms tablešu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs informēs, kad jāsāk lietot tabletes un kad tiks iepļānots apmeklējums pirmo injekciju saņemšanai.

1. ārstēšanas diena:

- divas tabletes iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

2. ārstēšanas diena:

- divas tabletes iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

8. ārstēšanas diena:

- viena tablete iekšķīgi. To var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

15. ārstēšanas diena:

- divas injekcijas vēderā, ko tajā pašā reizē ievadīs ārsts vai medmāsa.

Reizi 6 mēnešos:

- divas injekcijas vēderā, ko tajā pašā reizē ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ja esat saņēmis pārāk daudz Sunlenca injekcijas

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz. Ja esat noraizējies, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Ja esat izlaidis Sunlenca injekciju

- Ir svarīgi, lai Jūs **ierastos uz plānotajiem apmeklējumiem ik pēc 6 mēnešiem**, lai saņemtu Sunlenca injekcijas. Tas palīdzēs kontrolēt HIV infekciju un apturēt slimības pasliktināšanos.
- Ja domājat, ka nevarēsiet ierasties injekcijas saņemšanai, pēc iespējas drīzāk zvaniet ārstam, lai apspriestu ārstēšanas iespējas.

Ja esat izlaidis vai izvēmis tabletes, skatiet Sunlenca tablešu lietošanas instrukciju.

Ja pārtraucat Sunlenca saņemšanu

Nepārtrauciet Sunlenca saņemšanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Turpiniet saņemt Sunlenca injekcijas tik ilgi, cik to ieteicis ārsts. Sunlenca lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt HIV turpmāko ārstniecību.

→ Konsultējieties ar ārstu, ja vēlaties pārtraukt Sunlenca injekciju saņemšanu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt par organisma imūnreakcijas uzlabošanos, ļaujot organismam cīnīties ar infekciju, kas iepriekš bija bez redzamiem simptomiem.
- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** – imūnā sistēma uzbrūk veselīgiem organisma audiem. Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem vai iekaisuma un infekcijas simptomus, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- **Reakcijas Sunlenca ievadišanas vietās.**
Simptomi var ietvert:
 - sāpes un diskomfortu;
 - mezgliņi vai sacietējumi, kas izzūd ilgāk nekā citas reakcijas injekcijas vietā vai var neizzust vispār;
 - iekaisuma reakcijas, piemēram, apsārtumu, niezi un pietūkumu;
 - ādas jēlums.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- **Slikta dūša** (nelabums)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sunlenca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu pret gaismu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sunlenca satur

Aktīvā viela ir lenakapavīrs. Katrā Sunlenca vienreizējās lietošanas flakonā ir 463,5 mg lenakapavīra.

Citas sastāvdaļas ir:

makrogols (E1521), ūdens injekcijām.

Sunlenca ārējais izskats un iepakojums

Sunlenca šķīdums injekcijām (injekcijai) ir dzidrs, dzeltens līdz brūns šķīdums bez redzamām daļiņām. Sunlenca ir pieejams divos stikla flakonos ar 1,5 ml šķīduma injekcijām katrā. Šie flakoni ir iekļauti dozēšanas komplektā, kurā ir arī 2 flakona piekļuves ierīces (ierīces, kas ļaus ārstam vai medmāsai izņemt Sunlenca no flakona), 2 vienreizējās lietošanas šļirces un 2 injekciju adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

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

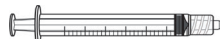
Sverige

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lietošanas norādījumi - Sunlenca 464 mg šķīdumam injekcijām

Jūsu iepakojums satur:

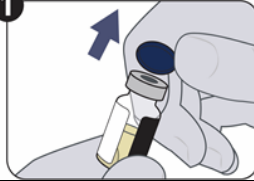
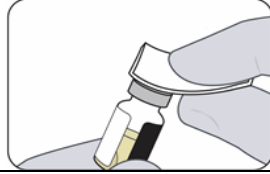
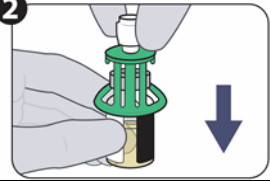
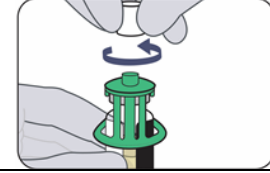
2 gab. flakonus	
2 gab. flakonu piekļuves ierīces	
2 gab. šļirces	
2 gab. 22 G, 13 mm injekciju adatas	

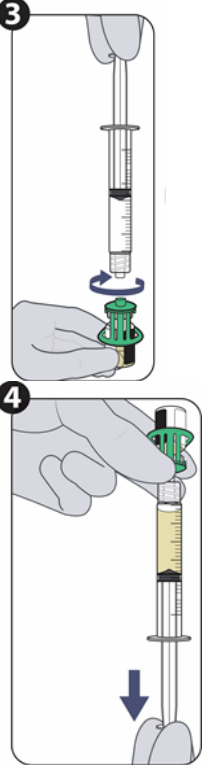
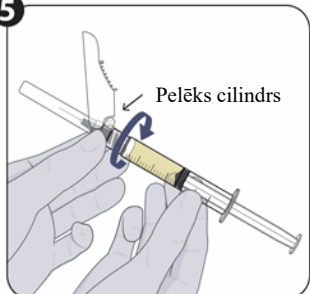
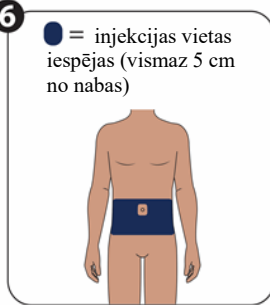
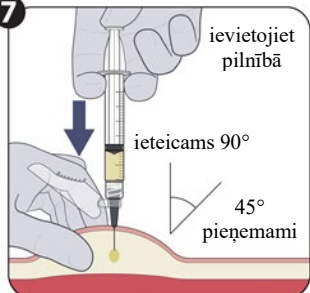
Visas sastāvdaļas ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Pilnai devai nepieciešamas **divas 1,5 ml injekcijas**. Nepieciešams lietot **flakona piekļuves ierīci**.

Pārliecinieties, ka:

- flakons un sagatavotā šļirce satur **dzeltenu līdz brūnu šķīdumu bez daļiņām**;
- saturs **nav bojāts**;
- zālēm **nav beidzies derīguma termiņš**.

1. Sagatavojiet flakonu	
	Noņemiet vāciņu.
	Notīriet flakona aizbāzni ar spirta salveti.
2. Sagatavojiet flakona piekļuves ierīci	
	Spiediet uz leju.
	Noskrūvējiet.

3., 4. Pievienojiet un uzpildiet šļirci	
	• Pievienojiet šļirci un injicējiet flakonā 1,5 ml gaisa • Apvērsiet otrādi un izvelciet visu saturu
5. Piestipriniet šļircei 22 G injekcijas adatu, izvadiet gaisa burbulīšus un uzpildiet līdz 1,5 ml	
	
6. Notīriet injekcijas vietu uz pacienta vēdera	
	Injekcijas vietas iespējas (vismaz 5 cm no nabas)
7. Subkutāni injicējiet 1,5 ml Sunlenca	
	

8. Ievadiet 2. injekciju

8

Atkārtojiet šīs
darbības 2.
injekcijai **vismaz
5 cm no pirmās
injekcijas vietas**

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sunlenca 300 mg apvalkotās tabletes lenacapavir

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sunlenca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sunlenca lietošanas
3. Kā lieto Sunlenca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sunlenca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sunlenca un kādam nolūkam to lieto

Sunlenca satur aktīvo vielu lenacapavīru. Šīs ir pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā kapsīdu inhibitori.

Sunlenca **lieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm** 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), vīrusa, kas izraisa iegūtā imūndeficīta sindromu (AIDS), ārstēšanai.

To lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (piemēram, ja citas pretretrovīrusu zāles nav pietiekami efektīvas vai nav piemērotas).

Ārstēšana ar Sunlenca kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabo Jūsu imūnsistēmas (organisma dabiskās aizsardzības) darbību un samazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

Ārsts ieteiks lietot Sunlenca tabletes pirms pirmās Sunlenca injekcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Sunlenca lietošanas

Nelietojiet Sunlenca šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lenacapavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;

- **divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)**, kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ **Nelietojiet Sunlenca un nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja domājat, ka tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sunlenca lietošanas konsultējieties ar ārstu

- **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums jebkad ir bijusi smaga aknu slimība vai ja testi ir parādījuši aknu darbības traucējumus.** Jūsu ārsts rūpīgi izlems, vai ārstēt Jūs ar Sunlenca.

Sunlenca lietošanas laikā

Uzsākot Sunlenca lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes.**

→ **Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Vairāk informācijas skatīt 4. punktā, "*Iespējamās blakusparādības*".

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam. Sunlenca lietošana pacientiem līdz 18 gadiem vecumam vēl nav pētīta, tāpēc nav zināms, cik tās ir drošas un efektīvas šai vecuma grupai.

Citas zāles un Sunlenca

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Sunlenca mijiedarbība ar citām zālēm. Tas var traucēt Sunlenca vai citu zāļu normālu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Sunlenca:

- **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
- **divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)**, kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nelietojiet Sunlenca un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Jo īpaši konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat:

- antibiotikas, kas satur:
 - rifabutīnu;
- pretkrampju līdzekļus, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai un kuri satur:
 - okskarbazepīnu vai fenobarbitālu;
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai un kas satur:
 - atazanavīru/kobicistatu, efavirenzu, nevirapīnu, tipranavīru/ritonavīru vai etravirīnu;
- zāles, ko lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai un kas satur:
 - dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai, kas satur:
 - sildenafilu vai tadalafilu;
- zāles, ko lieto impotences ārstēšanai un kas satur:
 - vardenafilu;

- kortikosteroīdus (pazīstami arī kā “steroīdi”), ko lieto iekšķīgi vai saņem injekcijas veidā, lai ārstētu alerģiju, iekaisīgas zarnu slimības un citas dažādas slimības, kas saistītas ar iekaisumiem organismā, un kas satur:
 - deksametazonu vai hidrokortizonu/kortizonu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un kas satur:
 - lovastatīnu vai simvastatīnu;
- antiaritmiskos līdzekļus, ko lieto sirds problēmu ārstēšanai un kas satur:
 - digoksīnu;
- zāles, ko lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt un kas satur:
 - midazolāmu vai triazolāmu;
- antikoagulantus, ko lieto, lai novērstu un ārstētu asins recekļu veidošanos un kas satur:
 - rivaroksabānu, dabigatrānu vai edoksabānu.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm** vai sākat lietot jebkuras no šīm zālēm Sunlenca terapijas laikā. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Piesardzības nolūkos Jums ir jāizvairās no Sunlenca lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav norādījis citādi.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas drīz ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Sunlenca ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sunlenca satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Sunlenca

Sunlenca **lieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm** HIV infekcijas ārstēšanai. Jūsu ārsts ieteiks, kuras citas zāles Jums jālieto HIV infekcijas ārstēšanai un kad tās jālieto.

Jūsu ārstēšana ar Sunlenca sākas ar iekšķīgi lietojamām tabletēm un turpinās ar injekcijām, ko ievada ārsts vai medmāsa, kā aprakstīts turpmāk.

Pirms tablešu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs informēs, kad jāsāk lietot tabletes un kad tiks ieplānots apmeklējums pirmo injekciju saņemšanai.

1. ārstēšanas diena:

- divas tabletes iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

2. ārstēšanas diena:

- divas tabletes iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

8. ārstēšanas diena:

- viena tablete iekšķīgi. To var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

15. ārstēšanas diena:

- divas injekcijas vēderā, ko tajā pašā reizē ievadīs ārsts vai medmāsa.

Reizi 6 mēnešos:

- divas injekcijas vēderā, ko tajā pašā reizē ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ja esat saņēmis pārāk daudz Sunlenca

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja esat lietojis Sunlenca vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu "*Iespējamās blakusparādības*").

Ir svarīgi neizlaist Sunlenca tablešu devu.

Ja esat aizmirsis lietot tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja 3 stundu laikā pēc Sunlenca tablešu lietošanas **Jums sākas vemšana**, nekavējoties sazinieties ar ārstu un ieņemiet vēl divas tabletes. Ja vemšana sākas vairāk nekā 3 stundas pēc Sunlenca lietošanas, Jums nav jālieto tabletes līdz nākamajai regulāri iepļānotajai tabletei vai injekcijai.

Ja esat izlaidis Sunlenca injekciju

- Ir svarīgi, lai Jūs **ierastos uz plānotajiem apmeklējumiem ik pēc 6 mēnešiem**, lai saņemtu Sunlenca injekcijas. Tas palīdzēs kontrolēt HIV infekciju un apturēt slimības pasliktināšanos.
- Ja domājat, ka nevarēsiet ierasties injekcijas saņemšanai, pēc iespējas drīzāk zvaniet ārstam, lai apspriestu ārstēšanas iespējas.

Nepārtrauciet lietot Sunlenca

Nepārtrauciet lietot Sunlenca tabletes, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Sunlenca lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu turpmāko HIV ārstniecību.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.
- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** – imūnā sistēma uzbrūk veselīgu organisma audiem. Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

➔ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem vai iekaisuma un infekcijas simptomus, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- **Slikta dūša** (nelabums)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sunlenca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sunlenca satur

Aktīvā viela ir lenakapavīrs. Katra tablete satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenakapavīra.

Pārējās sastāvdaļas ir

Tabletes kodols

Mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), kopovidons, magnija stearāts (E572), poloksamērs (skatīt 2. punktu, *Sunlenca satur nātriju*).

Apvalks

Polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Sunlenca ārējais izskats un iepakojums

Sunlenca apvalkotās tabletes ir bēšas kapsulas formas apvalkotās tabletes, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā tabletes pusē un „62L” otrā tabletes pusē. Sunlenca ir pieejams 4 tablešu blisterī, kas atrodas blisteru kartītē. Blisteris ir ievietots folijas maisiņā. Folijas maisiņš satur silikagela desikantu, kam jāatrodas folija maisiņā, lai aizsargātu tabletes. Silikagela desikants atrodas atsevišķā paciņā vai kārbīnā, un to nedrīkst norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.