

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa fiolka zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 463,5 mg lenakapawiru w 1,5 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Przezroczysty, żółty do brązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sunlenca roztwór do wstrzykiwań, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z wielolekoopornym zakażeniem HIV-1, u których nie jest możliwe w inny sposób uzyskanie supresyjnego schematu leczenia przeciwwirusowego (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być zalecone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Każde wstrzyknięcie powinno być podane przez pracownika fachowego personelu medycznego.

Przed rozpoczęciem leczenia lenakapawirem lekarz powinien starannie dobrać pacjentów, którzy zgodzą się na wymagany schemat podawania wstrzyknięć i wyjaśnić im znaczenie przestrzegania zaplanowanych wizyt obejmujących podanie leku, co ułatwi utrzymanie supresji wirusa i zmniejszy ryzyko nawrotu wirerii i możliwego rozwoju oporności w związku z pominiętymi dawkami. Ponadto lekarz powinien poinformować pacjentów o znaczeniu przestrzegania optymalnego schematu leczenia podstawowego (ang. *optimised background regimen*, OBR), aby dodatkowo zmniejszyć ryzyko nawrotu wirerii i możliwego rozwoju oporności.

W przypadku przerwania leczenia produktem Sunlenca zasadnicze znaczenie ma wdrożenie, tam, gdzie to możliwe, alternatywnego schematu leczenia przeciwretrowirusowego zapewniającego pełną supresję wirusa, nie później niż 28 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu produktu Sunlenca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia

Zalecana dawka w dniu 1. i dniu 2. leczenia to 600 mg produktu Sunlenca na dobę przyjęte doustnie. Zalecana dawka w dniu 8. leczenia to 300 mg przyjęte doustnie. Następnie, zalecana dawka w dniu 15. leczenia to 927 mg podana w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Tabletki doustne można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz ChPL Sunlenca tabletki).

Leczenie podtrzymujące

Zalecana dawka to 927 mg produktu Sunlenca podane we wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy (26 tygodni), licząc od daty ostatniego wstrzyknięcia (± 2 tygodnie).

Tabela 1: Zalecany schemat leczenia produktem Sunlenca: harmonogram dawkowania przy rozpoczęciu leczenia oraz leczeniu podtrzymującym

Czas leczenia	
Dawka produktu Sunlenca: rozpoczęcie leczenia	
Dzień 1.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 2.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 8.	300 mg doustnie (1 x tabletka 300 mg)
Dzień 15.	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcia po 1,5 ml ^a)
Dawka produktu Sunlenca: leczenie podtrzymujące	
Co 6 miesięcy (26 tygodni) ^b ± 2 tygodnie	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcia po 1,5 ml ^a)

a Dwa wstrzyknięcia podane w różne miejsca w ścianę jamy brzusznej.

b Licząc od daty ostatniego wstrzyknięcia.

Pominięta dawka

Jeśli, podczas leczenia podtrzymującego, upłynie więcej niż 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia i jeśli kontynuacja leczenia produktem Sunlenca jest uzasadniona klinicznie, to należy wznowić leczenie, zaczynając schemat dawkowania od dnia 1 (patrz tabela 1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl) ≥ 15 ml/min]. Nie badano stosowania produktu Sunlenca u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min lub stosowanie terapii nerkozastępczej) (patrz punkt 5.2), w związku z tym produkt Sunlenca należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie badano stosowania produktu Sunlenca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2), w związku z tym produkt Sunlenca należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sunlenca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podskórnego.

Wstrzyknięcia produktu Sunlenca muszą być podawane wyłącznie podskórnym w ścianę jamy brzusznej (dwa wstrzyknięcia, w różne miejsca) przez pracownika fachowego personelu medycznego (patrz punkt 6.6). Wstrzyknięcie produktu Sunlenca NIE wolno podawać śródskórnym (patrz punkt 4.4). Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego znajduje się w punkcie „Instrukcja użycia” w ulotce dołączonej do opakowania. „Instrukcja użycia” jest również dostępna w postaci karty dołączonej do zestawu do wstrzykiwań.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1, takimi jak:

- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna,
 - leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina,
 - produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko rozwoju oporności po przerwaniu leczenia

W przypadku przerwania leczenia produktem Sunlenca zasadnicze znaczenie, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności wirusologicznej, ma wdrożenie, w miarę możliwości, alternatywnego schematu leczenia przeciwtretowirusowego zapewniającego pełną supresję wirusa, nie później niż 28 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu produktu Sunlenca.

W razie podejrzenia niepowodzenia wirusologicznego należy w miarę możliwości wdrożyć alternatywny schemat leczenia.

Stosowanie innych produktów leczniczych po przerwaniu leczenia lenakapawirem

W przypadku przerwania leczenia produktem Sunlenca resztkowe stężenia lenakapawiru mogą pozostać w krążeniu ogólnoustrojowym pacjentów przez dłuższy okres. Stężenia takie mogą mieć wpływ na ekspozycję na inne produkty lecznicze (np. wrażliwe substraty CYP3A), których podawanie rozpoczęto w okresie 9 miesięcy po podaniu ostatniej podskórnej dawki produktu Sunlenca (patrz punkt 4.5). Nie przewiduje się, aby te stężenia miały wpływ na ekspozycję na inne leki przeciwtretowirusowe, których podawanie rozpoczęto po przerwaniu leczenia produktem Sunlenca.

Zapalny zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *Combination Antiretroviral Therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich stanów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy

stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w razie nieprawidłowego podania

Nieprawidłowe podanie (wstrzyknięcie śródskórne) wiązało się z ciężkimi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicą i owrzodzeniem. Wstrzyknięcia produktu Sunlenca muszą być podawane wyłącznie podskórnie (patrz punkt 4.2).

Wolno ustępujące lub nieustępujące guzki i stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia

Podanie produktu Sunlenca może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions, ISR), w tym guzki i stwardnienia. Fachowy pracownik służby zdrowia powinien poinformować pacjentów o tym, że ustąpienie guzków i stwardnień w miejscu wstrzyknięcia może nastąpić później niż w przypadku innych ISR lub nie nastąpić wcale. W badaniu CAPELLA (patrz punkt 5.1) guzki, które pojawiły się po pierwszym wstrzyknięciu produktu Sunlenca, nie ustąpiły u 10% uczestników po okresie obserwacji kontrolnej, którego mediana czasu wynosiła 554 dni. Ustąpiły natomiast wszystkie stwardnienia (patrz punkt 4.8). Mechanizm utrzymywania się guzków w miejscu wstrzyknięcia u niektórych uczestników nie jest w pełni znany, ale może być związany z obecnością leku pod skórą i związaną z tym reakcją organizmu na obecność ciała obcego w miejscu wstrzyknięcia. Nieustępujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia powinny podlegać monitorowaniu klinicznemu.

Zakażenia oportunistyczne

Należy poinformować pacjentów, że leczenie produktem Sunlenca ani żadne inne leczenie przeciwwretrowirusowe nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV i u pacjentów nadal mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A oraz P-gp (np. efawirenz) (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i UGT1A1 jednocześnie (tzn. wszystkie 3 szlaki), takimi jak atazanawir/kobicystat (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę lenakapawiru

Lenakapawir jest substratem CYP3A, P-gp i UGT1A1. Silne induktory CYP3A, P-gp i UGT1A1, takie jak ryfampicyna, mogą znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, powodując utratę działania terapeutycznego i rozwój oporności; dlatego też równoczesne podawanie jest

przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Umiarkowane induktory CYP3A i P-gp, takie jak efawirenz, mogą także znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory CYP3A, P-gp i UGT1A1 łącznie (tzn. wszystkie 3 szlaki), takie jak atazanawir/kobicystat, mogą znacznie zwiększać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory samego tylko CYP3A4 (np. worykonazol) lub silne inhibitory CYP3A4 i P-gp łącznie (np. kobicystat) nie powodują klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na lenakapawir.

Wpływ lenakapawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Lenakapawir jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu Sunlenca równocześnie z wrażliwym substratem CYP3A i (lub) P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. Lenakapawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem BCRP i nie jest inhibitorem OATP.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Sunlenca i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE		
Ryfampicyna ^{a,b,c} (600 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ryfabutyny może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina Fenobarbital	Równoczesne podawanie karbamazepiny, okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny z lenakapawirem może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ziela dziurawca zwyczajnego może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWRZEWIRUSOWE		
Atazanawir/kobicystat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Efawirenz ^{b,d,f} (600 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etrawiryna Newirapina Typranawir/rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie etrawiryny, newirapiny lub typranawiru/rytonawiru może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	
Kobicystat ^{b,d,g} (150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Darunawir/kobicystat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	
Alafenamid tenofowiru ^{d,i,j} (25 mg)	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki alafenamidu tenofowiru.
POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU		
Dihydroergotamina Ergotamina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania dihydroergotaminy lub ergotaminy z produktem Sunlenca.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie inhibitorów PDE-5 w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: Nie zaleca się równoczesnego podawania z tadalafillem. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji: Sildenafil: Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg. Wardenafil: Nie więcej niż 5 mg na 24 godziny. Tadalafil: • Stosowanie doraźne: nie więcej niż 10 mg na 72 godziny. • Stosowanie raz na dobę: nie przekraczać dawki 2,5 mg.
KORTYKOSTEROIDY (stosowane ogólnoustrojowo)		
Kortyzon/hydrokortyzon/ Deksametazon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie kortykosteroidów w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zmniejszone w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Równoczesne podawanie produktu Sunlenca z kortykosteroidami, w przypadku których ekspozycja jest znacząco zwiększona przez inhibitory CYP3A, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu z produktem Sunlenca, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania. Należy rozważyć zastosowanie innych kortykosteroidów.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Leczenie lowastatyną oraz symwastatyną należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo (np. w kierunku miopatii).
Atorwastatyna		Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny.
Pitawastatyna ^{d,i,l} (2 mg dawka pojedyncza; równocześnie z lenakapawirem lub 3 dni po jego podaniu)	Pitawastatyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki pitawastatyny ani rozuwastatyny.
Rozuwastatyna ^{d,i,m} (5 mg dawka pojedyncza)	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie digoksyny w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność i kontrolowanie stężenia terapeutycznego digoksyny.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dawka pojedyncza; doustnie; podanie równoczesne)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroksymidazolam°: AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania midazolamu lub triazolamu z produktem Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dawka pojedyncza; doustnie, 1 dzień po podaniu lenakapawiru)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroksymidazolam°: AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie triazolamu w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
LEKI PRZECIWKRZEPILNE		
Bezpośrednio działające doustne leki przeciwkrzepliwe (ang. <i>Direct Oral Anticoagulants</i> , DOAC) Rywaroksaban Dabigatran Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie DOAC w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia krwawienia konieczne może być dostosowanie dawki DOAC. Należy odnieść się do charakterystyki produktu leczniczego danego DOAC i sprawdzić informacje na temat stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i (lub) inhibitorami P-gp.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol ^{a,b,p,q} (400 mg dwa razy na dobę/200 mg dwa razy na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Itrakonazol Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z itrakonazolem lub ketokonazolem.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2		
Famotydyna ^{a,b} (40 mg raz na dobę, 2 godziny przed podaniem lenakapawiru)	Famotydyna: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki famotydyny.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol Progestyny	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie etynyloestradiolu i progestyn w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki etynyloestradiolu ani progestyn.
HORMONY STOSOWANE W CELU UZGODNIENIA PŁCI		
17β-estradiol Antyandrogeny Progestogen Testosteron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki tych hormonów podawanych w celu uzgodnienia płci.

- a Na czczo.
b Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 300 mg podanej doustnie.
c Oceniano jako silny induktor CYP3A oraz induktor P-gp i UGT.
d Po posiłku.
e Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor UGT1A1 and P-gp.
f Oceniano jako umiarkowany induktor CYP3A oraz induktor P-gp.
g Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor P-gp.
h Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor i induktor P-gp.
i Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 600 mg podanej po schemacie dawek nasycających (600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni); pojedynczą dawkę 600 mg lenakapawiru podawano z każdym równocześnie podawanym produktem leczniczym.
j Oceniano jako substrat P-gp.
k Alafenamid tenofowiru jest przekształcany *in vivo* do tenofowiru.
l Oceniano jako substrat OATP.
m Oceniano jako substrat BCRP.
n Oceniano jako substrat CYP3A.
o Główny czynny metabolit midazolamu.
p Oceniano jako silny inhibitor CYP3A.
q Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dawki nasycającej worykonazolu (400 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień), a następnie dawki podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lenakapawiru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Sunlenca w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem Sunlenca.

Karmienie piersią

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Nie wiadomo, czy lenakapawir przenika do mleka ludzkiego. Po podaniu samicom szczura w okresie ciąży i laktacji wykryto małe stężenia lenakapawiru w osoczu młodych szczurów karmionych mlekiem matki, bez zauważalnego wpływu na ich stan.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lenakapawiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu lenakapawiru na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przewiduje się, że produkt Sunlenca nie będzie miał wpływu lub będzie wywierał nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u intensywnie leczonych dorosłych uczestników z zakażeniem HIV były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions, ISR) (76%) oraz nudności (6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione są w tabeli 3. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania ^a	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nieznana	zapalny zespół reaktywacji immunologicznej (ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> , IRIS)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^b

a Częstość oparta na danych pochodzących od wszystkich uczestników (kohorta 1. i 2.) z badania CAPELLA (patrz punkt 5.1).

b Obejmują następujące zmiany w miejscu wstrzyknięcia: opuchlizna, ból, powstanie guzka, rumień, stwardnienie, świąd, wynaczynienie, dyskomfort, masa patologiczna, krwiak, obrzęk i owrzodzenie zgłoszone w badaniu CAPELLA, oraz martwicę zgłoszoną w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalny zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawy lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Do 156. tygodnia leczenia u większości uczestników wystąpiły ISR o nasileniu łagodnym (stopień 1., 54%) lub umiarkowanym (stopień 2., 17%). U 6% (4/72) uczestników wystąpiły ciężkie ISR stopnia 3., w przypadku których mediana czasu do ustąpienia wynosiła 15 dni (zakres: od 1 do 71).

U żadnego uczestnika nie wystąpiły ISR stopnia 4. Mediana czasu do ustąpienia wszystkich ISR, z wyjątkiem guzków i stwardnień, wyniosła 5 dni. Mediana czasu do ustąpienia guzków i stwardnień związanych z pierwszymi wstrzyknięciami produktu Sunlenca wyniosła odpowiednio 191 (Q1, Q3: 71, 366) i 113 (Q1, Q3: 29, 224) dni. Po obserwacji kontrolnej, której mediana czasu wyniosła 554 dni, guzki związane z pierwszymi wstrzyknięciami produktu Sunlenca nie ustąpiły u 10% (7/72) uczestników. Wszystkie stwardnienia związane z pierwszymi wstrzyknięciami produktu Sunlenca ustąpiły.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Sunlenca polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, mało prawdopodobne jest usunięcie jego znaczącej ilości poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX31

Mechanizm działania

Lenakapawir jest wieloetapowym selektywnym inhibitorem czynności kapsydu HIV-1, który wiąże się bezpośrednio z połączeniem pomiędzy białkowymi podjednostkami kapsydu (ang. *capsid protein*, CA). Lenakapawir hamuje replikację HIV-1 przez zakłócanie wielu niezbędnych etapów cyklu życia wirusa, w tym zależnego od kapsydu wychwyty przez jądro prowirusowego DNA HIV-1 (przez blokowanie importu przez jądro białek wiążących z kapsydem), składania i uwalniania wirusa (przez zakłócanie czynności Gag/Gag-Pol, powodujące zmniejszenie produkcji podjednostek CA) oraz tworzenia kapsydu (poprzez zakłócenie tempa łączenia podjednostek kapsydu, co prowadzi do powstania zniekształconych kapsydów).

Działanie przeciwwirusowe i selektywność *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie lenakapawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach, i limfocytach CD4⁺ T. Wartości EC₅₀ i selektywności (CC₅₀/EC₅₀) wynosiły, odpowiednio, od 30 do 190 pM i 140 000 do >1 670 000, dla wirusa HIV-1 typu dzikiego (ang. *wild type*, WT). Skorygowana względem białka wartość EC₉₅ lenakapawiru wynosiła 4 nM (3,87 ng/ml) w linii limfocytów T MT-4 dla wirusa HIV-1 typu dzikiego.

W badaniu lenakapawiru stosowanego w skojarzeniu z przedstawicielami głównych klas leków przeciwtretowirusowych [nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), inhibitory transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) oraz inhibitory proteazy (ang. *protease inhibitor*, PI)]

zaobserwowano synergistyczne działanie przeciwwirusowe. Nie zaobserwowano antagonistycznego działania w przypadku takich skojarzeń.

Lenakapawir wykazał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej wobec wszystkich grup HIV-1 (M, N, O), w tym podtypów A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapawir był od 15- do 25-krotnie mniej aktywny wobec izolatów HIV-2 w porównaniu do HIV-1.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano warianty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir. W selekcji wariantów opornych na lenakapawir w warunkach *in vitro* zidentyfikowano 7 mutacji w CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N, występujących pojedynczo lub w skojarzeniu po dwie. Fenotypowa wrażliwość na lenakapawir była zmniejszona od 4- do > 3226-krotnie w porównaniu do wirusa WT. Warianty HIV-1 o ponad 10-krotnie zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT miały zmniejszoną zdolność replikacji w głównych ludzkich limfocytach T CD4+ i makrofagach (odpowiednio, 0,03 – 28% i 1,9 – 72% wobec wirusa WT).

W badaniu GS-US-200-4625 („CAPELLA”), 39% (28/72) intensywnie leczonych uczestników spełniło kryteria analizy oporności do tygodnia 156. [z mianem RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego (suboptymalna odpowiedź wirusologiczna w tygodniu 4., nawrót wirusologiczny lub wiremia podczas ostatniej wizyty)] i zostali poddani analizie w kierunku mutacji związanych z lenakapawirem. Mutacje kapsydu związane z lenakapawirem wykryto u 19,0% (n = 14) tych uczestników. Mutację M66I CA zaobserwowano u 8,3% (n = 6) uczestników, występującą pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi mutacjami kapsydu związanymi z produktem Sunlenca, obejmującymi Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T i T107T/A/C. U 4 uczestników występowały mutacje Q67H + K70R w CA z lub bez A105T i (lub) T107N. U jednego uczestnika występowały mutacje K70N + N74K + T107T/N, u jednego uczestnika wystąpiła tylko mutacja N74D, u jednego uczestnika wystąpiła tylko Q67Q/H, a u jednego uczestnika wystąpiły jednocześnie mutacje Q67H + K70R. U ośmiu uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym wystąpiły substytucje warunkujące oporność na komponenty OBR.

Analizy fenotypowe wykazały, że wzorce mutacji M66I i Q67K + K70H wiązały się, odpowiednio, z 234-krotnym (mediana) i 167-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT. Schemat oporności spowodowanej przez mutacje Q67H + K70R + A105T lub T107N wiązał się ze średnim 195-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT, a w przypadku mutacji wyłącznie Q67H + K70R wiązał się z 15-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT. Obecność mutacji K70N + N74K wiązała się z 289-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT, a obecność mutacji Q67Q/H wiązała się z 5,9-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT.

Oporność krzyżowa

Działanie przeciwwirusowe lenakapawiru określono w warunkach *in vitro* wobec szerokiego spektrum szczepów HIV-1 z mutacją ukierunkowaną oraz pobranych od pacjentów izolatów HIV-1 z opornością na 4 główne klasy leków przeciwretrowirusowych (NRTI, NNRTI, INSTI i PI; n = 58), jak również wirusów opornych na inhibitory dojrzewania (n = 24) i wirusów opornych na klasę inhibitorów wejścia (ang. *entry inhibitor*, EI) (fostemsawir, ibalizumab, marawirok i enfuwirtyd; n = 42). Dane te wskazały, że lenakapawir zachował pełną aktywność wobec wszystkich badanych wariantów, wykazując nienakładający się profil oporności. Ponadto działanie przeciwwirusowe lenakapawiru wobec izolatów pobranych od pacjentów nie zmieniło się w obecności naturalnie występujących polimorfizmów Gag.

Wpływ na zapis EKG

W badaniu oceniającym QT/QTc prowadzonym w grupach równoległych lenakapawir nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTcF. Przy ekspozycji na lenakapawir większej od terapeutycznej (9-krotnie większej niż ekspozycje terapeutyczne na produkt Sunlenca), przewidywane średnie (górna wartość 90% przedziału ufności) zwiększenie odstępu QTcF wyniosło 2,6 (4,8) ms, i nie stwierdzono związku ($p = 0,36$) pomiędzy obserwowanym stężeniem lenakapawiru w osoczu, a zmianą w QTcF.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sunlenca u intensywnie leczonych uczestników z wielolekoopornym HIV-1 oparte są na danych z 156 tygodni z wielośrodkowego badania GS-US-200-4625 („CAPELLA”) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z częściową randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Badanie CAPELLA było przeprowadzone u 72 intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 opornym na wiele klas leków. Wymagano, żeby uczestnicy mieli miano wirusa ≥ 400 kopii/ml, udokumentowaną oporność na co najmniej dwa przeciwretrowirusowe produkty lecznicze z każdej z co najmniej 3 spośród 4 klas przeciwretrowirusowych produktów leczniczych (NRTI, NNRTI, PI i INSTI), oraz pozostające nie więcej niż 2 w pełni aktywne przeciwretrowirusowe produkty lecznicze z 4 klas przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w punkcie początkowym z uwagi na oporność, nietolerancję, dostęp do produktów leczniczych, przeciwwskazania lub inne kwestie związane z bezpieczeństwem.

Badanie obejmowało dwie kohorty uczestników. Uczestnicy zostali włączeni do kohorty z randomizacją (kohorta 1., $n = 36$), jeśli występowało u nich zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $< 0,5 \log_{10}$ w porównaniu z wizytą przesiewową. Uczestnicy zostali włączeni do kohorty bez randomizacji (kohorta 2., $n = 36$), jeśli występowało u nich zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $\geq 0,5 \log_{10}$ w porównaniu z wizytą przesiewową lub gdy kohorta 1. osiągnęła planowaną liczebność. Uczestnicy otrzymali doustnie 600 mg, 600 mg i 300 mg lenakapawiru w, odpowiednio, dniu 1., 2. i 8., a następnie podskórną 927 mg w dniu 15. oraz podskórną 927 mg kolejno co 6 miesięcy (patrz punkt 5.2).

W 14-dniowym okresie monoterapii czynnościowej uczestnicy z kohorty 1. zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 z zachowaniem wymogów ślepej próby do grupy, która otrzymywała produkt Sunlenca lub do grupy, która otrzymywała placebo, kontynuując jednocześnie stosowany wcześniej tracący skuteczność schemat leczenia. Po okresie monoterapii czynnościowej, uczestnicy, którzy otrzymywali produkt Sunlenca, nadal otrzymywali produkt Sunlenca w połączeniu z OBR, natomiast uczestnicy, którzy otrzymywali w tym okresie placebo, rozpoczęli otrzymywanie produktu Sunlenca w połączeniu z OBR.

Większość uczestników w kohorcie 1. stanowili mężczyźni (72%), osoby rasy białej (46%) lub czarnej (46%) oraz osoby w wieku od 24 do 71 lat [średnia [odchylenia standardowego (ang. *standard deviation*, SD)]: 52 (11,2) lat}. W punkcie początkowym mediana miana wirusa oraz liczba komórek CD4+ wynosiła odpowiednio $4,5 \log_{10}$ kopii/ml (zakres od 2,33 do 5,40) oraz 127 komórek/mm³ (zakres od 6 do 827). Większość uczestników (53%) nie miała w pełni aktywnych leków w ramach stosowanego uprzednio tracącego skuteczność schematu leczenia.

Uczestnicy w kohorcie 2. rozpoczęli otrzymywanie produktu Sunlenca i OBR w dniu 1.

Większość uczestników w kohorcie 2. stanowili mężczyźni (78%), osoby rasy białej (36%), czarnej (31%) lub azjatyckiej (33%) oraz osoby w wieku od 23 do 78 lat [średnia (SD): 48 (13,7) lat]. W punkcie początkowym mediana miana wirusa oraz liczba komórek CD4+ wynosiła odpowiednio $4,5 \log_{10}$ kopii/ml (zakres od 1,28 do 5,70) oraz 195 komórek/mm³ (zakres od 3 do 1 296). W kohorcie 2. 31% uczestników nie miało żadnego w pełni aktywnego leku, 42% miało 1 w pełni

aktywny lek, a 28% miało 2 lub więcej w pełni aktywnych leków w ramach stosowanego uprzednio tracącego skuteczność schematu leczenia.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek uczestników w kohorcie 1., którzy osiągnęli zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $\geq 0,5 \log_{10}$ kopii/ml od punktu początkowego na koniec okresu monoterapii czynnościowej. Wyniki analizy głównego punktu końcowego wskazują na przewagę produktu Sunlenca w porównaniu do placebo, jak to przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Odsetek uczestników, u których wystąpiło zmniejszenie miana wirusa $\geq 0,5 \log_{10}$ (kohorta 1.)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Odsetek uczestników, u których wystąpiło zmniejszenie miana wirusa $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5%	16,7%
Różnica między schematami leczenia (95% CI); wartość <i>p</i>	70,8% (od 34,9% do 90,0%); <i>p</i> < 0,0001	

Wyniki z tygodnia 26., 52. i 156. przedstawiono w tabeli 5 i tabeli 6.

Tabela 5: Wyniki leczenia przeciwwirusowego (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml i < 200 kopii/ml) w tygodniu 26.^a, 52.^b i 156.^c przy stosowaniu produktu Sunlenca plus OBR w badaniu CAPELLA (kohorta 1.)

	Sunlenca plus OBR		
	Tydzień 26. n = 36	Tydzień 52. n = 36	Tydzień 156. n = 34 ^d
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	81%	83%	65% ^e
RNA HIV-1 < 200 kopii/ml	89%	86%	68% ^f
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^g	19%	14%	18%
RNA HIV-1 ≥ 200 kopii/ml^g	11%	11%	15%
Brak danych wirusologicznych w przedziale 26., 52. lub 156. tygodnia	0	3%	18%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu zdarzenia niepożądanego (AE) lub zgonu ^h	0	0	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn ⁱ i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml lub < 200 kopii/ml	0	3%	9%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale badany lek był stosowany	0	0	6%

a Przedział tygodnia 26. był między dniem 184. a 232. (włącznie).

b Przedział tygodnia 52. był między dniem 324. a 414. (włącznie).

c Przedział tygodnia 156. był między dniem 1052. a 1142. (włącznie).

d Dwaj uczestnicy, którzy zakończyli udział w badaniu CAPELLA przed tygodniem 156. zostali wyłączeni z analizy.

e W oparciu o brakujące = wyłączone z analizy dane, aby przypisać brakujące wartości, 82% (23/28) uczestników miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w tygodniu 156.

f W oparciu o brakujące = wyłączone z analizy dane, aby przypisać brakujące wartości, 86% (24/28) uczestników miało miano RNA HIV-1 < 200 kopii/ml w tygodniu 156.

g Obejmuje uczestników z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml lub ≥ 200 kopii/ml w przedziale, odpowiednio, tygodnia 26., 52. lub 156., uczestników, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; uczestników, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa wynosiło, odpowiednio, ≥ 50 kopii/ml lub ≥ 200 kopii/ml.

h Obejmuje uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnym momencie od dnia 1. w danym przedziale czasowym, jeśli spowodowało to brak danych wirusologicznych nt. leczenia w danym przedziale.

i Obejmuje uczestników, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż AE, zgon lub brak albo utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, utrata kontaktu w okresie obserwacji itp.

Tabela 6: Wyniki leczenia przeciwwirusowego (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) w zależności od współzmiennych wyjściowych w tygodniu 26.^a, 52.^b i 156.^c przy stosowaniu produktu Sunlenca plus OBR w badaniu CAPELLA (kohorta 1.)

	Sunlenca plus OBR		
	Tydzień 26. n = 36	Tydzień 52. n = 36	Tydzień 156. n = 34
Początkowe miano wirusa w osoczu (kopii/ml)			
≤ 100 000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100 000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Początkowa liczba limfocytów CD4+ (komórek/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Początkowy profil oporności na INSTI			
Z opornością na INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Bez oporności na INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Liczba w pełni aktywnych leków ARV w OBR			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Stosowanie DTG i (lub) DRV w OBR			
Z DTG i DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Z DTG, bez DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Bez DTG, z DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Bez DTG lub DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = przeciwretrowirusowy; DRV = darunawir; DTG = dolutegrawir; INSTI =inhibitor transferu łańcucha integrazy;

OBR = optymalny schemat leczenia podstawowego

a Przedział tygodnia 26. był między dniem 184. a 232. (włącznie).

b Przedział tygodnia 52. był między dniem 324. a 414. (włącznie).

c Przedział tygodnia 156. był między dniem 1052. a 1142. (włącznie).

W kohorcie 1., w tygodniu 26., 52. i 156., średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła, odpowiednio, 81 komórek/mm³ (zakres od -101 do 522), 82 komórki/mm³ (zakres od -194 do 467) i 157 komórek/mm³ (zakres od -93 do 659).

W kohorcie 2., w tygodniu 26., 52. i 156., odpowiednio, 81% (29/36), 72% (26/36) i 58% (21/36) uczestników osiągnęło miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, a średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła odpowiednio 98 komórek/mm³ (zakres od -103 do 459), 113 komórek/mm³ (zakres od -124 do 405) i 173 komórki/mm³ (zakres od -168 do 455).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Sunlenca w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na lenakapawir (AUC_{tau}, C_{max} i C_{trough}) była o 29% do 84% większa u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 w porównaniu z osobami bez zakażenia HIV-1 (dane z analizy farmakokinetyki populacyjnej).

Wchłanianie

Podanie podskórne

Lenakapawir ulega całkowitemu wchłonięciu po podaniu podskórnym. Z uwagi na powolne uwalnianie z miejsca podania podskórnego, profil wchłaniania lenakapawiru podanego podskórnie jest złożony, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest 84 dni po podaniu.

Podanie doustne

Lenakapawir ulega wchłanianiu po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu około 4 godziny po podaniu produktu Sunlenca. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym lenakapawiru jest mała (od około 6 do 10%). Lenakapawir jest substratem P-gp.

Wartości AUC, C_{max} i T_{max} lenakapawiru były porównywalne po podaniu razem z posiłkiem niskotłuszczowym (~400 kcal, 25% tłuszczu) lub wysokotłuszczowym (~1000 kcal, 50% tłuszczu), w porównaniu do podania go na czczo. Lenakapawir w postaci doustnej może być podawany niezależnie od posiłków.

Parametry farmakokinetyczne

Symulowane wartości ekspozycji na lenakapawir w stanie stacjonarnym po podaniu zgodnie z zalecanym schematem dawkowania u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po podaniu doustnym i podskórnym

Parametr Średnia (%CV) ^a	Dzień 1.i 2.: 600 mg (doustnie), dzień 8.: 300 mg (doustnie), dzień 15.: 927 mg (sc.)		
	Dzień 1. do dnia 15.	Dzień 15. do końca miesiąca 6.	Stan stacjonarny
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_{min} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = współczynnik zmienności; sc. = podskórnie

a Symulowane wartości ekspozycji w oparciu o analizę PK populacyjnej.

Dystrybucja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji lenakapawiru w stanie stacjonarnym u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 wynosiła 976 litrów.

Lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (w około 99,8%, w oparciu o dane *in vivo*).

Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki znakowanego radioaktywnie lenakapawiru zdrowym uczestnikom, 76% całkowitej radioaktywności odzyskano z kału, a mniej niż 1% z moczu. Niezmieniony lenakapawir był główną frakcją obecną w osoczu (69%) i kale (33%). Metabolizm odgrywa drugorzędną rolę w eliminacji lenakapawiru. Lenakapawir jest metabolizowany przez oksydację, N-dealkilację, hydrogenizację, hydrolizę amidów, glukuronidację, sprzęganie z heksozą, sprzęganie z pentozą i sprzęganie z glutationem, głównie przez CYP3A i UGT1A1. Żaden pojedynczy krążący metabolit nie był odpowiedzialny za więcej niż 10% ekspozycji związanej z lekiem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Mediana okresu półtrwania po podaniu doustnym i podskórnym wyniosła, odpowiednio, od 10 do 12 dni i od 8 do 12 tygodni. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej klirens lenakapawiru u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 wynosił 3,62 l/godz.

Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po pojedynczym podaniu doustnym są nieliniowe i mniej niż proporcjonalne do dawki w zakresie dawki od 50 do 1800 mg.

Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym (309 mg/ml) są proporcjonalne do dawki w zakresie dawki od 309 do 927 mg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Analizy PK populacyjnej z użyciem danych z badań obejmujących dorosłych, w tym również ograniczoną liczbę uczestników w podeszłym wieku ($n = 5$; od ≥ 65 do 78 lat), nie wykazały żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na lenakapawir związanych z wiekiem, płcią, rasą i (lub) pochodzeniem etnicznym czy masą ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu I fazy obejmującym uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Średnie wartości ekspozycji na lenakapawir (całkowity i niezwiązany) były od 1,47- do 2,84-krotnie oraz od 2,61- do 5,03-krotnie wyższe dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} , u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Jednakże, takie zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, biorąc pod uwagę zależność odpowiedzi od ekspozycji na lenakapawir. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu obejmującym uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 15 i < 30 ml/minutę). Parametry ekspozycji na lenakapawir były zwiększone (84% i 162% dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max}) u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, jednakże takie zwiększenie nie zostało uznane za istotne klinicznie. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2). Ponieważ lenakapawir wiąże się w około 99,8% z białkami osocza, nie oczekuje się, aby dializa zmieniła ekspozycję na lenakapawir.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lenakapawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Lenakapawir nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszach rasH2 w dawkach do 300 mg/kg mc./dawkę podawanych co 13 tygodni, co powodowało ekspozycję około 60 razy większą niż ekspozycja u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD).

W trwającym 2 lata badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach stwierdzono podskórne pierwotne mięsaki spowodowane leczeniem lenakapawirem, związane z włóknieniem oraz stanem zapalnym w miejscach wstrzyknięć, u zwierząt, którym podawano 927 mg/kg mc./dawkę co 13 tygodni. U 11 ze 110 zwierząt mięsaki wystąpiły przy dużej dawce, przy czym każde ze zwierząt miało do 16 miejsc wstrzyknięć, co odpowiada częstości występowania wynoszącej $< 1\%$ ogółu miejsc wstrzyknięć u zwierząt, które otrzymywały dużą dawkę. Stężenia leku w miejscach wstrzyknięć, gdzie zachodzi przedłużone uwalnianie, były trudne do oznaczenia, jednakże w kontekście ogólnoustrojowym dawka 927 mg/kg mc. odpowiada 44-krotności ekspozycji

u ludzi przy stosowaniu RHD. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), dawka 309 mg/kg mc. odpowiada 25-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Szczury są podatne na powstawanie mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia, jednakże nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u ludzi, biorąc pod uwagę długi czas utrzymywania się leku. Nie stwierdzono nowotworów związanych z ogólnoustrojową ekspozycją na lenakapawir stosowany w jakiegokolwiek dawce.

U potomstwa szczurów i królików, którym podawano lenakapawir w czasie ciąży, nie wykazano znaczącego działania toksycznego na rozwój.

U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji maksymalnie 8-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów i królików lenakapawir nie miał wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy przy ekspozycji maksymalnie, odpowiednio, 21-i 172-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy przy ekspozycji maksymalnie 7-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano przeniesienie lenakapawiru z matek na noworodki szczurów, jednakże nie wiadomo, czy transport nastąpił przez łożysko, czy też mleko. W związku z tym, nie wiadomo, czy lenakapawir może przedostać się przez łożysko lub przenikać do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym zewnętrznym tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po pobraniu roztworu do strzykawek, wstrzyknięcia należy wykonać natychmiast. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego przez 4 godziny w temperaturze 25°C, poza opakowaniem.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu do podania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Sunlenca roztwór do wstrzykiwań dostępny jest w postaci zestawu do podawania zawierającego:

- 2 fiolki z przezroczystego szkła, każda zawierająca 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Fiolki są zabezpieczone zamknięciem gumowym z elastomeru butylowego oraz kapsłem aluminiowym z wieczkiem typu „flip-off”;
- 2 urządzenia do pobierania leku z fiolki, 2 jednorazowe strzykawki i 2 igły z zabezpieczeniem do wstrzyknięć podskórnych (22 G; 12,7 mm).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy stosować zasady aseptyki. Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo roztwór w fiolkach pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt Sunlenca roztwór do wstrzykiwań ma postać roztworu w kolorze żółtym do brązowego. Nie stosować produktu Sunlenca roztwór do wstrzykiwań, jeśli roztwór jest przebarwiony lub zawiera cząstki stałe. Po pobraniu roztworu z fiolek wstrzyknięcia podskórne należy podać jak najszybciej.

Elementy zestawu do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Konieczne jest użycie urządzenia do pobierania leku z fiolki. Pełna dawka wymaga podania dwóch wstrzyknięć po 1,5 ml.

Pełna instrukcja stosowania i przygotowania produktu Sunlenca roztwór do wstrzykiwań podana jest w ulotce dołączonej do opakowania (patrz „Instrukcja stosowania”).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1671/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 17 sierpnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Beżowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 10 mm x 21 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki oraz „62L” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sunlenca tabletki, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z wielolekoopornym zakażeniem HIV-1, u których nie jest możliwe w inny sposób uzyskanie supresyjnego schematu leczenia przeciwwirusowego, w celu podania doustnych dawek nasycających przed podaniem długo działającego wstrzyknięcia lenakapawiru (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być zalecone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Przed rozpoczęciem leczenia lenakapawirem lekarz powinien starannie dobrać pacjentów, którzy zgodzą się na wymagany schemat podawania wstrzyknięć i wyjaśnić im znaczenie przestrzegania zaplanowanych wizyt obejmujących podanie leku, co ułatwi utrzymanie supresji wirusa i zmniejszy ryzyko nawrotu wirerii i możliwego rozwoju oporności w związku z pominiętymi dawkami. Ponadto lekarz powinien poinformować pacjentów o znaczeniu przestrzegania optymalnego schematu leczenia podstawowego (ang. *optimised background regimen*, OBR), aby dodatkowo zmniejszyć ryzyko nawrotu wirerii i możliwego rozwoju oporności.

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia lenakapawirem wymaga podania produktu Sunlenca w postaci tabletek powlekanych jako doustnej dawki nasycającej przed podaniem produktu Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Rozpoczęcie leczenia

Zalecana dawka w dniu 1. i dniu 2. leczenia to 600 mg produktu Sunlenca na dobę przyjęte doustnie. Zalecana dawka w dniu 8. leczenia to 300 mg przyjęte doustnie. Następnie, zalecana dawka w dniu 15. leczenia to 927 mg podane w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Tabela 1: Zalecany schemat leczenia produktem Sunlenca: rozpoczęcie leczenia

Czas leczenia	Dawka produktu Sunlenca: rozpoczęcie leczenia
Dzień 1.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 2.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 8.	300 mg doustnie (1 x tabletka 300 mg)
Dzień 15.	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcia po 1,5 ml ^a)

a Dwa wstrzyknięcia podane w różne miejsca w ścianę jamy brzusznej.

Pominięta dawka

Jeśli dawka doustna przewidziana na dzień 2. (600 mg) zostanie pominięta o:

- mniej niż 6 dni, pacjent powinien przyjąć dawkę 600 mg jak najszybciej i 300 mg w dniu 8.
- 6 dni lub więcej, pacjent powinien przyjąć dawkę 600 mg jak najszybciej i 300 mg w dniu 15.

Jeśli dawka doustna przewidziana na dzień 8. (300 mg) zostanie pominięta o:

- mniej niż 6 dni, pacjent powinien przyjąć dawkę 300 mg jak najszybciej.
- 6 dni lub więcej, pacjent powinien przyjąć dawkę 300 mg w dniu 15.

Niezależnie od tego, kiedy przyjęta została dawka doustna przewidziana na dzień 2. lub dzień 8., wstrzyknięcie podskórne należy podać w dniu 15., zgodnie z tabelą 1.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 3 godzin od przyjęcia dawki doustnej produktu Sunlenca, należy przyjąć dodatkową dawkę doustną. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie 3 godzin od przyjęcia dawki doustnej produktu Sunlenca, nie ma konieczności przyjmowania dodatkowej dawki doustnej produktu Sunlenca i należy kontynuować zaplanowany schemat dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl) ≥ 15 ml/min]. Nie badano stosowania produktu Sunlenca u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min lub stosowanie terapii nerkozastępczej) (patrz punkt 5.2), w związku z tym produkt Sunlenca należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sunlenca u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie badano stosowania produktu Sunlenca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2), w związku z tym produkt Sunlenca należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sunlenca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Produkt Sunlenca tabletki należy przyjmować doustnie, z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekanej nie należy żuć, kruszyć ani dzielić, ponieważ nie badano wpływu takiego postępowania na wchłanianie lenakapawiru.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1, takimi jak:

- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna,
 - leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina,
 - produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalny zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *Combination Antiretroviral Therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich stanów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

Należy poinformować pacjentów, że leczenie produktem Sunlenca ani żadne inne leczenie przeciwretrowirusowe nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV i u pacjentów nadal mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A oraz P-gp (np. efawirenz) (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i UGT1A1 jednocześnie (tzn. wszystkie 3 szlaki), takimi jak atazanawir/kobicystat (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę lenakapawiru

Lenakapawir jest substratem CYP3A, P-gp i UGT1A1. Silne induktory CYP3A, P-gp i UGT1A1, takie jak ryfampicyna, mogą znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, powodując utratę działania terapeutycznego i rozwój oporności; dlatego też równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Umiarkowane induktory CYP3A i P-gp, takie jak efawirenz, mogą także znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory CYP3A, P-gp, i UGT1A1 łącznie (tzn. wszystkie 3 szlaki), takie jak atazanawir/kobicystat, mogą znacznie zwiększać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory samego tylko CYP3A4 (np. worykonazol) lub silne inhibitory CYP3A4 i P-gp łącznie (np. kobicystat) nie powodują klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na lenakapawir.

Wpływ lenakapawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Lenakapawir jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu Sunlenca równocześnie z wrażliwym substratem CYP3A i (lub) P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. Lenakapawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem BCRP, i nie jest inhibitorem OATP.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Sunlenca i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
Ryfampicyna ^{a,b,c} (600 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ryfabutyny może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Okskarbazepina Fenobarbital	Równoczesne podawanie karbamazepiny, okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny z lenakapawirem może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ziela dziurawca zwyczajnego może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Atazanawir/kobicystat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Efawirenz ^{b,d,f} (600 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etrawiryna Newirapina Typranawir/rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie etrawiryny, newirapiny lub typranawiru/rytonawiru może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	
Kobicystat ^{b,d,g} (150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Darunawir/kobicystat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg raz na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
Alafenamid tenofowiru ^{d,ij} (25 mg)	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofowir ^k : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki alafenamidu tenofowiru.
<i>POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU</i>		
Dihydroergotamina Ergotamina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania dihydroergotaminy lub ergotaminy z produktem Sunlenca.
<i>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY-5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie inhibitorów PDE-5 w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: Nie zaleca się równoczesnego podawania z tadalafillem. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji: Sildenafil: Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg. Wardenafil: Nie więcej niż 5 mg na 24 godziny. Tadalafil: • Stosowanie doraźne: nie więcej niż 10 mg na 72 godziny. • Stosowanie raz na dobę: nie przekraczać dawki 2,5 mg.
<i>KORTYKOSTEROIDY (stosowane ogólnoustrojowo)</i>		
Kortyzon/hydrokortyzon Deksametazon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie kortykosteroidów w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zmniejszone w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Równoczesne podawanie produktu Sunlenca z kortykosteroidami, w przypadku których ekspozycja jest znacząco zwiększona przez inhibitory CYP3A, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu z produktem Sunlenca, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania. Należy rozważyć zastosowanie innych kortykosteroidów.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Leczenie lowastatyną oraz symwastatyną należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo (np. w kierunku miopatii).
Atorwastatyna		Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny.
Pitawastatyna ^{d,i,l} (2 mg dawka pojedyncza; równocześnie z lenakapawirem lub 3 dni po jego podaniu)	Pitawastatyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki pitawastatyny ani rozuwastatyny.
Rozuwastatyna ^{d,i,m} (5 mg dawka pojedyncza)	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie digoksyny w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność i kontrolowanie stężenia terapeutycznego digoksyny.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dawka pojedyncza; doustnie; podanie równoczesne)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroksymidazolam ^o : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania midazolamu lub triazolamu z produktem Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg dawka pojedyncza; doustnie, 1 dzień po podaniu lenakapawiru)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroksymidazolam ^o : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie triazolamu w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
LEKI PRZECIWKRZEPILNE		
Bezpośrednio działające doustne leki przeciwkrzepliwie (ang. <i>Direct Oral Anticoagulants</i> , DOAC) Rywaroksaban Dabigatran Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie DOAC w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia krwawienia konieczne może być dostosowanie dawki DOAC. Należy odnieść się do charakterystyki produktu leczniczego danego DOAC i sprawdzić informacje na temat stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i (lub) inhibitorami P-gp.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sunlenca
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol ^{a,b,p,q} (400 mg dwa razy na dobę/200 mg dwa razy na dobę)	Lenakapawir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Itrakonazol Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z itrakonazolem lub ketokonazolem.	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Famotydyna ^{a,b} (40 mg raz na dobę, 2 godziny przed lenakapawirem)	Famotydyna: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki famotydyny.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol Progestyny	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie etynyloestradiolu i progestyn w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki etynyloestradiolu ani progestyn.
HORMONY STOSOWANE W CELU UZGODNIENIA PŁCI		
17β-estradiol Antyandrogeny Progestogen Testosteron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki tych hormonów podawanych w celu uzgodnienia płci.

a Na czczo.

b Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 300 mg podanej doustnie.

c Oceniano jako silny induktor CYP3A oraz induktor P-gp i UGT.

d Po posiłku.

e Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor UGT1A1 and P-gp.

f Oceniano jako umiarkowany induktor CYP3A oraz induktor P-gp.

g Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor P-gp.

h Oceniano jako silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor i induktor P-gp.

i Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 600 mg podanej po schemacie dawek nasycających (600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni); pojedynczą dawkę 600 mg lenakapawiru podawano z każdym równocześnie podawanym produktem leczniczym.

j Oceniano jako substrat P-gp.

k Alafenamid tenofowiru jest przekształcany *in vivo* do tenofowiru.

l Oceniano jako substrat OATP.

m Oceniano jako substrat BCRP.

n Oceniano jako substrat CYP3A.

o Główny czynny metabolit midazolamu.

p Oceniano jako silny inhibitor CYP3A.

q Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dawki nasycającej worykonazolu (400 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień), a następnie dawki podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lenakapawiru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Sunlenca w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem Sunlenca.

Karmienie piersią

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Nie wiadomo, czy lenakapawir przenika do mleka ludzkiego. Po podaniu samicom szczura w okresie ciąży i laktacji wykryto małe stężenia lenakapawiru w osoczu młodych szczurów karmionych mlekiem matki, bez zauważalnego wpływu na ich stan.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lenakapawiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu lenakapawiru na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przewiduje się, że produkt Sunlenca nie będzie miał wpływu lub będzie wywierał nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym obserwowanym u intensywnie leczonych dorosłych uczestników z zakażeniem HIV były nudności (6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione są w tabeli 3. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania ^a	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nieznana	zapalny zespół reaktywacji immunologicznej (ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> , IRIS)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności

a Częstość oparta na danych pochodzących od wszystkich uczestników (kohorta 1. i 2.) z badania CAPELLA (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalny zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawy lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Sunlenca polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, mało prawdopodobne jest usunięcie jego znaczącej ilości poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX31

Mechanizm działania

Lenakapawir jest wieloetapowym selektywnym inhibitorem czynności kapsydu HIV-1, który wiąże się bezpośrednio z połączeniem pomiędzy białkowymi podjednostkami kapsydu (ang. *capsid protein*, CA). Lenakapawir hamuje replikację HIV-1 przez zakłócanie wielu niezbędnych etapów cyklu życia wirusa, w tym zależnego od kapsydu wychwyty przez jądro prowirusowego DNA HIV-1 (przez blokowanie importu przez jądro białek wiążących z kapsydem), składania i uwalniania wirusa (przez zakłócanie czynności Gag/Gag-Pol, powodujące zmniejszenie produkcji podjednostek CA) oraz tworzenia kapsydu (poprzez zakłócenie tempa łączenia podjednostek kapsydu, co prowadzi do powstania zniekształconych kapsydów).

Działanie przeciwwirusowe i selektywność *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie lenakapawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach CD4⁺ T. Wartości EC₅₀ i selektywności (CC₅₀/EC₅₀) wynosiły, odpowiednio, od 30 do 190 pM i 140 000 do >1 670 000, dla wirusa HIV-1 typu dzikiego (ang. *wild type*, WT). Skorygowana względem białka wartość EC₉₅ lenakapawiru wynosiła 4 nM (3,87 ng/ml) w linii limfocytów T MT-4 dla wirusa HIV-1 typu dzikiego.

W badaniach lenakapawiru stosowanego w skojarzeniu z przedstawicielami głównych klas leków przeciwretrowirusowych [nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), inhibitory transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) oraz inhibitory proteazy (ang. *protease inhibitor*, PI)] zaobserwowano synergistyczne działanie przeciwwirusowe. Nie zaobserwowano antagonistycznego działania w przypadku takich skojarzeń.

Lenakapawir wykazał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej wobec wszystkich grup HIV-1 (M, N, O), w tym podtypów A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapawir był od 15- do 25-krotnie mniej aktywny wobec izolatów HIV-2 w porównaniu do HIV-1.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano warianty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir. W selekcji wariantów opornych na lenakapawir w warunkach *in vitro* zidentyfikowano 7 mutacji w CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N, występujących pojedynczo lub w skojarzeniu dwóch. Fenotypowa wrażliwość na lenakapawir była zmniejszona od 4- do > 3226-krotnie w porównaniu do wirusa WT. Warianty HIV-1 o ponad 10-krotnie zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT miały zmniejszoną zdolność replikacji w głównych ludzkich limfocytach T CD4+ i makrofagach (odpowiednio, 0,03 – 28% i 1,9 – 72% wobec wirusa WT).

W badaniu GS-US-200-4625 („CAPELLA”), 39% (28/72) intensywnie leczonych uczestników spełniło kryteria analizy oporności do tygodnia 156. [z mianem RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml w momencie potwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego (suboptymalna odpowiedź wirusologiczna w tygodniu 4., nawrót wirusologiczny lub wiremia podczas ostatniej wizyty)] i zostali poddani analizie w kierunku mutacji związanych z lenakapawirem. Mutacje kapsydu związane z lenakapawirem wykryto u 19,0% (n = 14) tych uczestników. Mutację M66I CA zaobserwowano u 8,3% (n = 6) uczestników, występującą pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi mutacjami kapsydu związanymi z produktem Sunlenca, obejmującymi Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T i T107T/A/C. U 4 uczestników występowały mutacje Q67H + K70R w CA z lub bez A105T i (lub) T107N. U jednego uczestnika występowały mutacje K70N + N74K + T107T/N, u jednego uczestnika wystąpiła tylko mutacja N74D, u jednego uczestnika wystąpiła tylko Q67Q/H, a u jednego uczestnika wystąpiły jednocześnie mutacje Q67H + K70R. U ośmiu uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym wystąpiły substytucje warunkujące oporność na komponenty OBR.

Analizy fenotypowe wykazały, że wzorce mutacji M66I i Q67K + K70H wiązały się, odpowiednio, z 234-krotnym (mediana) i 167-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT. Schemat oporności spowodowanej przez mutacje Q67H + K70R + A105T lub T107N wiązał się ze średnim 195-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT, a w przypadku mutacji wyłącznie Q67H + K70R wiązał się z 15-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT. Obecność mutacji K70N + N74K wiązała się z 289-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT, a obecność mutacji Q67Q/H wiązała się z 5,9-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na lenakapawir w porównaniu z wirusem WT.

Oporność krzyżowa

Działanie przeciwwirusowe lenakapawiru określono w warunkach *in vitro* wobec szerokiego spektrum szczepów HIV-1 z mutacją ukierunkowaną oraz pobranych od pacjentów izolatów HIV-1 z opornością na 4 główne klasy leków przeciwretrowirusowych (NRTI, NNRTI, INSTI i PI; n = 58), jak również wirusów opornych na inhibitory dojrzewania (n = 24) i wirusów opornych na klasę inhibitorów wejścia (ang. *entry inhibitor*, EI) (fostemsawir, ibalizumab, marawirok i enfuwirtyd; n = 42). Dane te wskazały, że lenakapawir zachował pełną aktywność wobec wszystkich badanych wariantów, wykazując nienakładający się profil oporności. Ponadto działanie przeciwwirusowe lenakapawiru wobec izolatów pobranych od pacjentów nie zmieniło się w obecności naturalnie występujących polimorfizmów Gag.

Wpływ na zapis EKG

W badaniu oceniającym QT/QTc prowadzonym w grupach równoległych lenakapawir nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTcF. Przy ekspozycji na lenakapawir większej od terapeutycznej (9-krotnie większej niż ekspozycje terapeutyczne na produkt Sunlenca), przewidywane średnie (górna wartość 90% przedziału ufności) zwiększenie odstępu QTcF wyniosło 2,6 (4,8) ms, i nie stwierdzono związku ($p = 0,36$) pomiędzy obserwowanym stężeniem lenakapawiru w osoczu a zmianą w QTcF.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sunlenca u intensywnie leczonych uczestników z wielolekoopornym HIV-1 oparte są na danych z 156 tygodni z wieloośrodkowego badania GS-US-200-4625 („CAPELLA”) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z częściową randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Badanie CAPELLA było prowadzone u 72 intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 opornym na wiele klas leków. Wymagano, żeby uczestnicy mieli miano wirusa ≥ 400 kopii/ml, udokumentowaną oporność na co najmniej dwa przeciwretrowirusowe produkty lecznicze z każdej z co najmniej 3 spośród 4 klas przeciwretrowirusowych produktów leczniczych (NRTI, NNRTI, PI i INSTI), oraz pozostające nie więcej niż 2 w pełni aktywne przeciwretrowirusowe produkty lecznicze z 4 klas przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w punkcie początkowym z uwagi na oporność, nietolerancję, dostęp do produktów leczniczych, przeciwwskazania lub inne kwestie związane z bezpieczeństwem.

Badanie obejmowało dwie kohorty uczestników. Uczestnicy zostali włączeni do kohorty z randomizacją (kohorta 1, $n = 36$), jeśli występowało u nich zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $< 0,5 \log_{10}$ w porównaniu z wizytą przesiewową. Uczestnicy zostali włączeni do kohorty bez randomizacji (kohorta 2., $n = 36$) jeśli występowało u nich zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $\geq 0,5 \log_{10}$ w porównaniu z wizytą przesiewową lub gdy kohorta 1. osiągnęła planowaną liczebność. Uczestnicy otrzymali doustnie 600 mg, 600 mg i 300 mg lenakapawiru w, odpowiednio, dniu 1., 2. i 8., a następnie podskórnie 927 mg w dniu 15. oraz podskórnie 927 mg kolejno co 6 miesięcy (patrz punkt 5.2).

W 14-dniowym okresie monoterapii czynnościowej uczestnicy z kohorty 1. zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 z zachowaniem wymogów ślepej próby do grupy, która otrzymywała lenakapawir lub do grupy, która otrzymywała placebo, kontynuując jednocześnie stosowany wcześniej tracący skuteczność schemat leczenia. Po okresie monoterapii czynnościowej, uczestnicy, którzy otrzymywali produkt Sunlenca, nadal otrzymywali produkt Sunlenca w połączeniu z OBR, natomiast uczestnicy, którzy otrzymywali w tym okresie placebo, rozpoczęli otrzymywanie produktu Sunlenca w połączeniu z OBR.

Większość uczestników w kohorcie 1. stanowili mężczyźni (72%), osoby rasy białej (46%) lub czarnej (46%) oraz osoby w wieku od 24 do 71 lat {średnia [odchylenia standardowego (ang. *standard deviation*, SD)]: 52 (11,2) lat}. W punkcie wyjściowym mediana miana wirusa oraz liczba komórek CD4+ wynosiła odpowiednio $4,5 \log_{10}$ kopii/ml (zakres od 2,33 do 5,40) oraz 127 komórek/mm³ (zakres od 6 do 827). Większość uczestników (53%) nie miała w pełni aktywnych leków w ramach stosowanego uprzednio tracącego skuteczność schematu leczenia.

Uczestnicy w kohorcie 2. rozpoczęli otrzymywanie produktu Sunlenca i OBR w dniu 1.

Większość uczestników w kohorcie 2. stanowili mężczyźni (78%), osoby rasy białej (36%), czarnej (31%) lub azjatyckiej (33%) oraz osoby w wieku od 23 do 78 lat [średnia (SD): 48 (13,7) lat]. W punkcie początkowym mediana miana wirusa oraz liczba komórek CD4+ wynosiła odpowiednio $4,5 \log_{10}$ kopii/ml (zakres od 1,28 do 5,70) oraz 195 komórek/mm³ (zakres od 3 do 1 296). W kohorcie 2. 31% uczestników nie miało żadnego w pełni aktywnego leku, 42% miało 1 w pełni aktywny lek, a 28% miało 2 lub więcej w pełni aktywnych leków w ramach stosowanego uprzednio tracącego skuteczność schematu leczenia.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek uczestników w kohorcie 1, którzy osiągnęli zmniejszenie miana RNA HIV-1 wynoszące $\geq 0,5 \log_{10}$ kopii/ml od punktu początkowego na koniec okresu monoterapii czynnościowej. Wyniki analizy głównego punktu końcowego wskazują na przewagę produktu Sunlenca w porównaniu do placebo, jak to przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Odsetek uczestników, u których wystąpiło zmniejszenie miana wirusa $\geq 0,5 \log_{10}$ (kohorta 1.)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Odsetek uczestników, u których wystąpiło zmniejszenie miana wirusa $\geq 0,5 \log_{10}$	87,5%	16,7%
Różnica między schematami leczenia (95% CI); wartość <i>p</i>	70,8% (od 34,9% do 90,0%); <i>p</i> < 0,0001	

Wyniki z tygodnia 26., 52. i 156. przedstawiono w tabeli 5 i tabeli 6.

Tabela 5: Wyniki leczenia przeciwwirusowego (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml i < 200 kopii/ml) w tygodniu 26.^a, 52.^b i 156.^c przy stosowaniu produktu Sunlenca plus OBR w badaniu CAPELLA (kohorta 1.)

	Sunlenca plus OBR		
	Tydzień 26. n = 36	Tydzień 52. n = 36	Tydzień 156. n = 34^d
RNA HIV-1 < 50 kopii/mL	81%	83%	65% ^e
RNA HIV-1 < 200 kopii/ml	89%	86%	68% ^f
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^g	19%	14%	18%
RNA HIV-1 ≥ 200 kopii/ml^g	11%	11%	15%
Brak danych wirusologicznych w przedziale tygodnia 26., 52. lub 156.	0	3%	18%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu zdarzenia niepożądanego (AE) lub zgonu ^h	0	0	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn ⁱ i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml lub < 200 kopii/ml	0	3%	9%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale badany lek był stosowany	0	0	6%

a Przedział tygodnia 26. był między dniem 184. a 232. (włącznie).

b Przedział tygodnia 52. był między dniem 324. a 414. (włącznie).

c Przedział tygodnia 156. był między dniem 1052. a 1142. (włącznie).

d Dwaj uczestnicy, którzy zakończyli udział w badaniu CAPELLA przed tygodniem 156., zostali wyłączeni z analizy.

e W oparciu o brakujące = wyłączone z analizy dane, aby przypisać brakujące wartości, 82% (23/28) uczestników miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w tygodniu 156.

f W oparciu o brakujące = wyłączone z analizy dane, aby przypisać brakujące wartości, 86% (24/28) uczestników miało miano RNA HIV-1 < 200 kopii/ml w tygodniu 156.

g Obejmuje uczestników z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml lub ≥ 200 kopii/ml w przedziale, odpowiednio, tygodnia 26. lub 52., uczestników, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; uczestników, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa wynosiło, odpowiednio, ≥ 50 kopii/ml lub ≥ 200 kopii/ml.

h Obejmuje uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnym momencie od dnia 1. w danym przedziale czasowym, jeśli spowodowało to brak danych wirusologicznych nt. leczenia w danym przedziale.

i Obejmuje uczestników, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż AE, zgon lub brak albo utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, utrata kontaktu w okresie obserwacji itp.

Tabela 6: Wyniki leczenia przeciwwirusowego (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) w zależności od współzmiennych wyjściowych w tygodniu 26.^a, 52.^b i 156.^c przy stosowaniu produktu Sunlenca plus OBR w badaniu CAPELLA (kohorta 1.)

	Sunlenca plus OBR		
	Tydzień 26. n = 36	Tydzień 52. n = 36	Tydzień 156. n = 34
Początkowe miano wirusa w osoczu (kopii/ml)			
$\leq 100\ 000$	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
$> 100\ 000$	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
Początkowa liczba limfocytów CD4+ (komórek/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)

	Sunlenca plus OBR		
Początkowy profil oporności na INSTI			
Z opornością na INSTI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Bez oporności na INSTI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Liczba w pełni aktywnych leków ARV w OBR			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
Stosowanie DTG i (lub) DRV w OBR			
Z DTG i DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Z DTG, bez DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Bez DTG, z DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Bez DTG lub DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = przeciwwirusowy; DRV = darunawir; DTG = dolutegrawir; INSTI =inhibitor transferu łańcucha integrazy;

OBR = optymalny schemat leczenia podstawowego

a Przedział tygodnia 26. był między dniem 184. a 232. (włącznie).

b Przedział tygodnia 52. był między dniem 324. a 414. (włącznie).

c Przedział tygodnia 156. był między dniem 1052. a 1142. (włącznie).

W kohorcie 1., w tygodniu 26., 52. i 156., średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła, odpowiednio, 81 komórek/mm³ (zakres od -101 do 522), 82 komórki/mm³ (zakres od -194 do 467) i 157 komórek/mm³ (zakres od -93 do 659).

W kohorcie 2., w tygodniu 26., 52. i 156., odpowiednio 81% (29/36), 72% (26/36) i 58% (21/36) uczestników osiągnęło miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, a średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła odpowiednio 98 komórek/mm³ (zakres: -103 do 459), 113 komórek/mm³ (zakres od -124 do 405) i 173 komórki/mm³ (zakres od -168 do 455).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Sunlenca w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na lenakapawir (AUC_{tau}, C_{max} i C_{trough}) była o 29% do 84% większa u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 w porównaniu z osobami bez zakażenia HIV-1 (dane z analizy farmakokinetyki populacyjnej).

Wchłanianie

Podanie doustne

Lenakapawir ulega wchłanianiu po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu około 4 godziny po podaniu produktu Sunlenca. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym lenakapawiru jest mała (od około 6 do 10%). Lenakapawir jest substratem P-gp.

Wartości AUC, C_{max} i T_{max} lenakapawiru były porównywalne po podaniu razem z posiłkiem niskotłuszczowym (~400 kcal, 25% tłuszczu) lub wysokotłuszczowym (~1000 kcal, 50% tłuszczu), w porównaniu do podania go na czczo. Lenakapawir w postaci doustnej może być podawany niezależnie od posiłków.

Podanie podskórne

Lenakapawir ulega całkowitemu wchłonięciu po podaniu podskórnym. Z uwagi na powolne uwalnianie z miejsca podania podskórnego, profil wchłaniania lenakapawiru podanego podskórnie jest złożony, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest 84 dni po podaniu.

Parametry farmakokinetyczne

Symulowane wartości ekspozycji na lenakapawir w stanie stacjonarnym po podaniu zgodnie z zalecanym schematem dawkowania u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru w po podaniu doustnym i podskórnym

Parametr Średnia (%CV) ^a	Dzień 1. i 2.: 600 mg (doustnie), dzień 8.: 300 mg (doustnie), dzień 15.: 927 mg (sc.)		
	Dzień 1. do dnia 15.	Dzień 15. do końca miesiąca 6.	Stan stacjonarny
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 _{min} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = współczynnik zmienności; sc. = podskórnice

a Symulowane wartości ekspozycji w oparciu o analizę PK populacyjnej.

Dystrybucja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji lenakapawiru w stanie stacjonarnym u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 wynosiła 976 litrów.

Lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (w około 99,8%, w oparciu o dane *in vivo*).

Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki znakowanego radioaktywnie lenakapawiru zdrowym uczestnikom 76% całkowitej radioaktywności odzyskano z kału, a mniej niż 1% z moczu. Niezmieniony lenakapawir był główną frakcją obecną w osoczu (69%) i kale (33%). Metabolizm odgrywa drugorzędną rolę w eliminacji lenakapawiru. Lenakapawir jest metabolizowany przez oksydację, N-dealkilację, hydrogenizację, hydrolizę amidów, glukuronidację, sprzęganie z heksozą, sprzęganie z pentozą i sprzęgania z glutationem, głównie przez CYP3A i UGT1A1. Żaden pojedynczy krążący metabolit nie był odpowiedzialny za więcej niż 10% ekspozycji związanej z lekiem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Mediana okresu półtrwania po podaniu doustnym i podskórnym wyniosła, odpowiednio, od 10 do 12 dni i od 8 do 12 tygodni. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej klirens lenakapawiru u intensywnie leczonych uczestników z zakażeniem HIV-1 wynosił 3,62 l/godz.

Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po pojedynczym podaniu doustnym są nieliniowe i mniej niż proporcjonalne do dawki w zakresie dawki od 50 do 1800 mg.

Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym (309 mg/ml) są proporcjonalne do dawki w zakresie dawki od 309 do 927 mg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Analizy PK populacyjnej z użyciem danych z badań obejmujących dorosłych, w tym również ograniczoną liczbę uczestników w podeszłym wieku (n = 5; od ≥ 65 do 78 lat), nie wykazały żadnych

klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na lenakapawir związanych z wiekiem, płcią, rasą i (lub) pochodzeniem etnicznym czy masą ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu I fazy obejmującym uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Średnie wartości ekspozycji na lenakapawir (całkowity i niezwiązany) były od 1,47- do 2,84-krotnie oraz od 2,61- do 5,03-krotnie wyższe dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} , u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Jednakże, takie zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, biorąc pod uwagę zależność odpowiedzi od ekspozycji na lenakapawir. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu obejmującym uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany klirens kreatyniny ≥ 15 i < 30 ml/minutę). Parametry ekspozycji na lenakapawir były zwiększone (84% i 162% dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max}) u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek; jednakże takie zwiększenie nie zostało uznane za istotne klinicznie. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2). Ponieważ lenakapawir wiąże się w około 99,8% z białkami osocza, nie oczekuje się, aby dializa zmieniła ekspozycję na lenakapawir.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lenakapawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Lenakapawir nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszom rasH2 w dawkach do 300 mg/kg mc./dawkę podawanych co 13 tygodni, co powodowało ekspozycję około 60 razy większą niż ekspozycja u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD).

W trwającym 2 lata badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach stwierdzono podskórne pierwotne mięsaki spowodowane leczeniem lenakapawirem, związane z włóknieniem oraz stanem zapalnym w miejscach wstrzyknięć, u zwierząt, którym podawano 927 mg/kg mc./dawkę co 13 tygodni. U 11 ze 110 zwierząt mięsaki wystąpiły przy dużej dawce, przy czym każde ze zwierząt miało do 16 miejsc wstrzyknięć, co odpowiada częstotliwości występowania wynoszącej $<1\%$ ogółu miejsc wstrzyknięć u zwierząt, które otrzymywały dużą dawkę. Stężenia leku w miejscach wstrzyknięć, gdzie zachodzi przedłużone uwalnianie, były trudne do oznaczenia, jednakże w kontekście ogólnoustrojowej dawki 927 mg/kg mc. odpowiada 44-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), dawka 309 mg/kg mc. odpowiada 25-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Szczury są podatne na powstawanie mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia, jednakże nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u ludzi, biorąc pod uwagę długi czas utrzymywania się leku. Nie stwierdzono nowotworów związanych z ogólnoustrojową ekspozycją na lenakapawir stosowany w jakiegokolwiek dawce.

U potomstwa szczurów i królików, którym podawano lenakapawir w czasie ciąży, nie wykazano znaczącego działania toksycznego na rozwój.

U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji maksymalnie 8-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów i królików lenakapawir nie miał wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy przy ekspozycji maksymalnie, odpowiednio, 21-i 172-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy przy ekspozycji maksymalnie 7-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano przeniesienie lenakapawiru z matek na noworodki szczurów, jednakże nie wiadomo, czy transport nastąpił przez łożysko, czy też mleko. W związku z tym, nie wiadomo, czy lenakapawir może przedostać się przez łożysko lub przenikać do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Kopowidon
Magnezu stearynian (E572)
Poloksamer

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Sunlenca tabletki są pakowane w blister przezroczysty PVC/aluminium/tektura zabezpieczony przed otwarciem przez dzieci. Blister pakowany jest w elastyczną, laminowaną

saszetkę, razem ze środkiem osuszającym w postaci żelu krzemionkowego. Wielkość opakowania: 5 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1671/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 17 sierpnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH TEKTUROWE PUDEŁKO (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda jednodawkowa fiolka zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 463,5 mg lenakapawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również makrogl (E1521) i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Roztwór do wstrzykiwań
2 fiolki jednodawkowe
2 urządzenia do pobierania leku z fiolki
2 strzykawki
2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1671/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTA – Tylko dla fachowego personelu medycznego
INSTRUKCJA UŻYCIA (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

463,5 mg/1,5 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

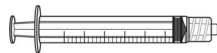
2 FIOŁKI



2 URZĄDZENIA DO POBIERANIA LEKU Z FIOŁKI



2 STRZYKAWKI



2 IGLY DO WSTRZYKIWAŃ 22G, 13 mm



UWAGA: wszystkie elementy zestawu do wstrzykiwań są przeznaczone do jednorazowego użycia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie dla fachowego personelu medycznego
INSTRUKCJA UŻYCIA

UWAGA!

- **DWA wstrzyknięcia po 1,5 ml** są konieczne do podania pełnej dawki
- Konieczne jest użycie **URZĄDZENIA DO POBIERANIA LEKU Z FIOŁKI**

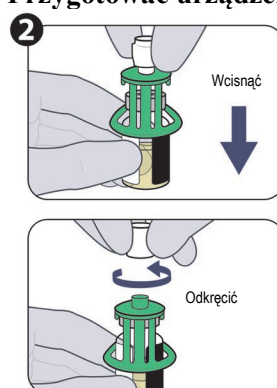
Należy upewnić się, że:

- Fiolka i przygotowana strzykawka zawierają **roztwór w kolorze żółtym do brązowego, bez cząstek**
- Zawartość **nie jest uszkodzona**
- Produkt **nie jest przeterminowany**

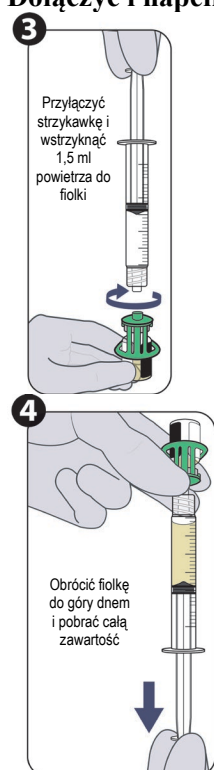
Przygotować fiolkę



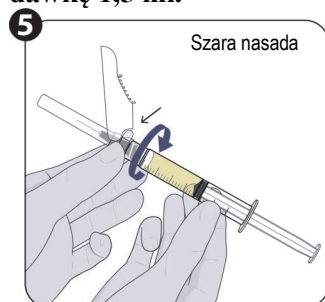
Przygotować urządzenie do pobierania leku z fiolki



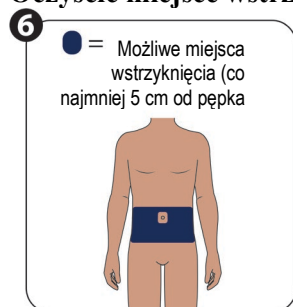
Dołączyć i napęlnić strzykawkę



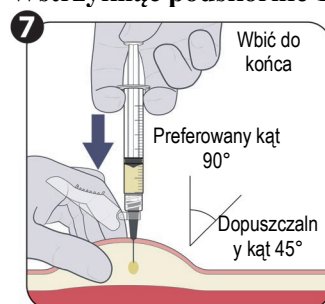
Podłączyć igłę 22G do wstrzykiwań do strzykawki, usunąć pęcherzyki powietrza i nastawić dawkę 1,5 ml.



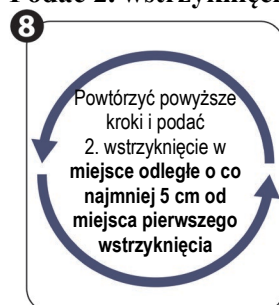
Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia na brzuchu pacjenta



Wstrzyknąć podskórnie 1,5 ml produktu Sunlenca



Podać 2. wstrzyknięcie



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO I SASZETKA (TABLETKA POWLEKANA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 300 mg tabletki powlekane
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

5 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Przedrzeć lub przeciąć nożyczkami wzdłuż przerywanej linii. [Tylko saszetka]

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1671/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sunlenca [Tylko tekturowe pudełko]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko tekturowe pudełko]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN
[Tylko tekturowe pudełko]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (blister zawierający 5 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunlenca 300 mg tabletki powlekane
lenakapawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dzień 1. Przyjąć dwie tabletki
Data: / /
Dzień 2. Przyjąć dwie tabletki
Data: / /
Dzień 8. Przyjąć jedną tabletkę
Data: / /

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań lenakapawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sunlenca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sunlenca
3. Jak przyjmować lek Sunlenca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sunlenca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sunlenca i w jakim celu się go stosuje

Lek Sunlenca zawiera substancję czynną o nazwie lenakapawir. Jest to lek przeciwretrowirusowy znany jako inhibitor kapsydu.

Sunlenca jest długo działającym lekiem **stosowanym w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi** w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV), wirusem, który powoduje zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS).

Stosowany jest w leczeniu zakażenia HIV u dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia (np. gdy inne leki przeciwretrowirusowe nie są wystarczająco skuteczne lub nie są odpowiednie dla danego pacjenta).

Leczenie lekiem Sunlenca w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zmniejsza ilość wirusa HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to działanie układu odpornościowego (naturalnej obrony organizmu) i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sunlenca

Kiedy nie podawać leku Sunlenca

- jeśli pacjent ma uczulenie na lenakapawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:
 - **ryfampicyna** stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,
 - **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z powyższych punktów, **nie może przyjmować leku Sunlenca i powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sunlenca należy omówić to z lekarzem

- **Jeśli pacjent miał kiedykolwiek w przeszłości lub ma obecnie ciężką chorobę wątroby, lub badania wskazują na problemy dotyczące wątroby, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.** Lekarz rozważy starannie, czy pacjent powinien być leczony lekiem Sunlenca.

Podczas przyjmowania leku Sunlenca

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Sunlenca należy zwracać uwagę na:

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.**

→ W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*.

- **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku Sunlenca.**

→ W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się zgrubienie lub guzek. W niektórych przypadkach takie guzki utrzymywały się przez ponad rok, a może się też zdarzyć, że nie ustąpią wcale. Jeśli reakcja ta nie ustąpi do czasu wykonania kolejnego wstrzyknięcia, należy powiadomić lekarza. Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*.

Ważne jest regularne zgłaszanie się na wizyty.

Ważne jest **zgłaszanie się na zaplanowane wizyty** w celu otrzymywania leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań. Pomoże to w kontrolowaniu zakażenia HIV i zapobieganiu pogorszeniu choroby. Jeśli pacjent chce przerwać leczenie, powinien porozmawiać o tym z lekarzem. Jeśli podanie leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań opóźni się lub pacjent przerwie otrzymywanie leku Sunlenca, pacjent będzie musiał przyjmować inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności wirusologicznej.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Sunlenca u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie było dotychczas badane, w związku z tym nie wiadomo, jak bezpieczny i skuteczny jest ten lek w tej grupie wiekowej.

Lek Sunlenca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Sunlenca może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Może to uniemożliwić prawidłowe działanie leku Sunlenca lub innych leków lub może to nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

Leki, których w żadnym przypadku nie wolno przyjmować z lekiem Sunlenca, to:

- **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,
- **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
- **dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**

W szczególności należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- antybiotyki zawierające:
 - ryfabutyne
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczkowym, zawierające:
 - okskarbazepinę lub fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV zawierające:
 - atazanawir/kobicystat, efawirenz, newirapinę, typranawir/rytonawir lub etrawirynę
- leki stosowane w leczeniu migrenowego bólu głowy zawierające:
 - dihydroergotaminę lub ergotaminę
- lek stosowany w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego zawierający:
 - syldenafil lub tadalafil
- leki stosowane w leczeniu impotencji zawierające:
 - wardenafil
- kortykosteroidy (określane także jako „steroidy”) podawane doustnie lub we wstrzyknięciu, stosowane w leczeniu alergii, chorób zapalnych jelit i innych różnych chorób obejmujących stany zapalne organizmu, zawierające:
 - deksametazon lub hydrokortyzon/kortyzon
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu zawierające:
 - lowastatynę lub symwastatynę
- leki przeciwartmyczne stosowane w leczeniu zaburzeń pracy serca zawierające:
 - digoksynę
- leki ułatwiające zasypianie zawierające:
 - midazolam lub triazolam
- leki przeciwzakrzepowe stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu skrzepów krwi, zawierające:
 - rywaroksaban, dabigatran lub edoksaban.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków** lub rozpoczyna przyjmowanie któregośkolwiek z tych leków podczas stosowania leku Sunlenca. Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Lek Sunlenca jest lekiem długo działającym. Jeśli po rozmowie z lekarzem pacjent zdecyduje się na przerwanie leczenia lub na zmianę leczenia na inne, należy pamiętać, że małe stężenia lenakapawiru (substancji czynnej leku Sunlenca) mogą utrzymywać się w organizmie pacjenta przez wiele miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia. Takie małe pozostałe stężenia nie powinny mieć wpływu na działanie innych przyjmowanych później leków przeciwretrowirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Jednakże małe stężenia lenakapawiru w organizmie mogą mieć wpływ na niektóre inne leki, jeśli pacjent przyjmie je w ciągu 9 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Sunlenca. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem i upewnić się, czy te leki można stosować bezpiecznie po zakończeniu leczenia lekiem Sunlenca.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania leku Sunlenca w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Sunlenca miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Sunlenca zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sunlenca

Lek Sunlenca jest **stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi** w leczeniu zakażenia HIV. Lekarz wyjaśni pacjentowi, jakie inne leki należy stosować w leczeniu zakażenia HIV i kiedy należy je przyjmować.

Leczenie lekiem Sunlenca rozpoczyna się od tabletek przyjmowanych doustnie, a następnie kontynuowane jest we wstrzyknięciach podawanych przez lekarza lub pielęgniarkę, zgodnie z opisem poniżej.

Przed przyjęciem tabletek należy omówić to z lekarzem. Lekarz wyjaśni, kiedy należy zacząć przyjmowanie tabletek i na kiedy zaplanowana będzie wizyta w celu podania pierwszych wstrzyknięć.

Dzień 1. leczenia:

- Dwie tabletki przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 2. leczenia:

- Dwie tabletki przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 8. leczenia:

- Jedna tabletką przyjmowana doustnie. Można ją przyjąć z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 15. leczenia:

- Dwa wstrzyknięcia w ścianę brzucha podawane w tym samym czasie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Co 6 miesięcy:

- Dwa wstrzyknięcia w ścianę brzucha podawane w tym samym czasie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań

Lek ten będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, jest więc mało prawdopodobne podanie zbyt dużej dawki. Jeśli pacjent ma jednak obawy, należy powiedzieć o nich lekarzowi lub pielęgniarence.

Pominięcie przyjęcia leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań

- Ważne jest **zgłaszanie się na zaplanowane wizyty co 6 miesięcy** w celu otrzymania wstrzyknięcia leku Sunlenca. Pomoże to w kontrolowaniu zakażenia HIV i zapobieganiu pogorszeniu choroby.
- Jeśli pacjent uzna, że nie będzie w stanie zgłosić się na wizytę, na której ma przyjąć wstrzyknięcia, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości leczenia.

Jeśli pacjent pominie przyjęcie lub zwymiotuje tabletki, należy odnieść się do informacji zawartych w ulotce dołączonej do opakowania leku Sunlenca tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Sunlenca

Nie przerywać przyjmowania leku Sunlenca bez konsultacji z lekarzem. Leczenie lekiem Sunlenca wstrzyknięcia należy kontynuować tak długo, jak zaleca to lekarz. Przerwanie przyjmowania leku Sunlenca może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie zakażenia HIV.

→ Jeśli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku Sunlenca wstrzyknięcia, należy porozmawiać z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe poważne działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi układu odpornościowego, co umożliwia organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.
- Po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne**, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu. Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
 - osłabienie mięśni,
 - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
 - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ W razie zauważenia wyżej opisanych lub innych objawów zapalenia lub zakażenia **należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku Sunlenca.**
Objawy mogą obejmować:
 - ból lub dyskomfort,
 - obecność stwardnienia lub guzka, który może nie ustąpić przez dłuższy czas niż w przypadku innych reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub może nie ustąpić wcale.
 - reakcje zapalne, takie jak zaczerwienienie, świąd i obrzęk,
 - otwarta rana na skórze.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- **Mdłości** (nudności)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sunlenca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sunlenca

Substancją czynną leku jest lenakapawir. Każda fiolka jednodawkowa zawiera 463,5 mg lenakapawiru.

Pozostałe składniki to:

Makrogol (E1521), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Sunlenca i co zawiera opakowanie

Sunlenca, roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) to żółty do brązowego, przezroczysty roztwór, bez widocznych cząstek stałych. Opakowanie leku Sunlenca zawiera dwie szklane fiolki, każda po 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Fiolki te stanowią element zestawu do podawania, który zawiera także: 2 urządzenia do pobierania leku z fiolki (przyrząd umożliwiający lekarzowi lub pielęgniarce pobranie leku Sunlenca z fiolki), 2 jednorazowe strzykawki i 2 igły do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
S í mi: + 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

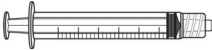
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia leku Sunlenca 464 mg roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie produktu zawiera

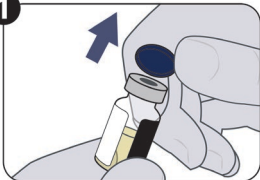
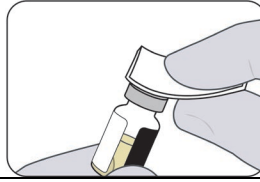
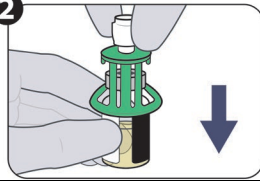
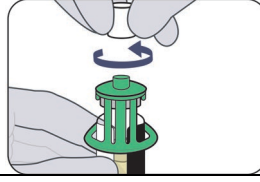
2 fiolki	
2 urządzenia do pobierania leku z fiolki	
2 strzykawki	
2 igły do wstrzykiwań 22G, 13 mm	

Wszystkie komponenty są przeznaczone do jednorazowego użycia.

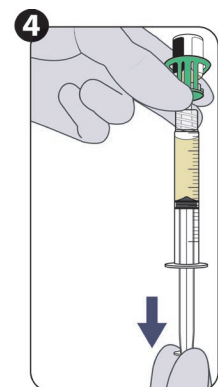
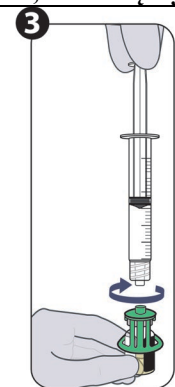
Pełna dawka wymaga podania **dwóch wstrzyknień po 1,5 ml**. Konieczne jest użycie **urządzenia do pobierania leku z fiolki**.

Należy upewnić się, że:

- Fiolka i przygotowana strzykawka zawierają **roztwór w kolorze żółtym do brązowego bez cząstek**
- Zawartość **nie jest uszkodzona**
- Produktu **nie jest przeterminowany**

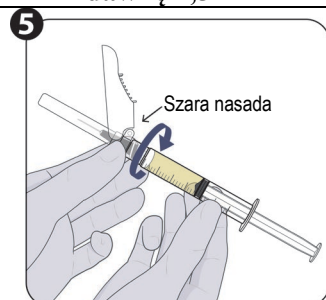
1. Przygotować fiolkę	
	Zdjąć wieczko.
	Oczyścić korek fiolki gazikiem nasączonym alkoholem.
2. Przygotować urządzenie do pobierania leku z fiolki	
	Wcisnąć.
	Odkręcić.

3., 4. Dołączyć i napelnić strzykawkę

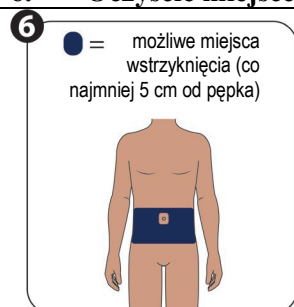


- Przyłączyć strzykawkę i wstrzyknąć 1,5 ml powietrza do fiolki.
- Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać całą zawartość.

5. Podłączyć igłę 22G do wstrzykiwań do strzykawki, usunąć pęcherzyki powietrza i nastawić dawkę 1,5 ml

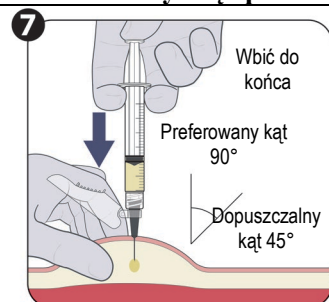


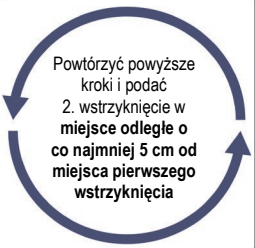
6. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia na brzuchu pacjenta



Możliwe miejsca wstrzyknięcia (co najmniej 5 cm od pępka)

7. Wstrzyknąć podskórnio 1,5 ml produktu Sunlenca



8. Podać 2. wstrzyknięcie**8**

Powtórzyć powyższe
kroki i podać
2. wstrzyknięcie w
miejsce odległe o
co najmniej 5 cm od
miejsca pierwszego
wstrzyknięcia

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sunlenca 300 mg tabletki powlekane lenakapawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sunlenca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sunlenca
3. Jak przyjmować lek Sunlenca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sunlenca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sunlenca i w jakim celu się go stosuje

Lek Sunlenca zawiera substancję czynną o nazwie lenakapawir. Jest to lek przeciwtretowirusowy znany jako inhibitor kapsydu.

Sunlenca jest długo działającym lekiem **stosowanym w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi** w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV), wirusem, który powoduje zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS).

Stosowany jest w leczeniu zakażenia HIV u dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia (np. gdy inne leki przeciwtretowirusowe nie są wystarczająco skuteczne lub nie są odpowiednie dla danego pacjenta).

Leczenie lekiem Sunlenca w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi zmniejsza ilość wirusa HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to działanie układu odpornościowego (naturalnej obrony organizmu) i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

Lekarz zaleci pacjentowi przyjęcie leku Sunlenca tabletki przed podaniem mu leku Sunlenca wstrzyknięcia po raz pierwszy.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sunlenca

Kiedy nie przyjmować leku Sunlenca

- jeśli pacjent ma uczulenie na lenakapawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:
 - **ryfampicyna** stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych np. gruźlicy,
 - **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
 - **dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z powyższych punktów, **nie może przyjmować leku Sunlenca i powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sunlenca należy omówić to z lekarzem

- **Jeśli pacjent miał kiedykolwiek w przeszłości lub ma obecnie ciężką chorobę wątroby, lub badania wskazują na problemy dotyczące wątroby, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.** Lekarz rozważy starannie, czy pacjent powinien być leczony lekiem Sunlenca.

Podczas przyjmowania leku Sunlenca

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Sunlenca należy zwracać uwagę na:

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.**

→ W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Sunlenca u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie było dotychczas badane, w związku z tym nie wiadomo, jak bezpieczny i skuteczny jest ten lek w tej grupie wiekowej.

Lek Sunlenca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Sunlenca może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Może to uniemożliwić prawidłowe działanie leku Sunlenca lub innych leków lub może to nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

Leki, których w żadnym przypadku nie wolno przyjmować z lekiem Sunlenca, to:

- **ryfampicyna** stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych np. gruźlicy,
- **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
- **dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Sunlenca i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**

W szczególności należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- antybiotyki zawierające:
 - ryfabutyne
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczkowym zawierające:

- okskarbazepinę lub fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV zawierające:
 - atazanawir/kobicystat, efawirenz, newirapinę, typranawir/rytonawir lub etrawirynę
- leki stosowane w leczeniu migrenowego bólu głowy zawierające:
 - dihydroergotaminę lub ergotaminę
- lek stosowany w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego zawierający:
 - sylденаfil lub tadalafil
- leki stosowane w leczeniu impotencji zawierające:
 - wardenafil
- kortykosteroidy (określane także jako „sterydy”) podawane doustnie lub we wstrzyknięciu, stosowane w leczeniu alergii, chorób zapalnych jelit i innych różnych chorób obejmujących stany zapalne organizmu, zawierające:
 - deksametazon lub hydrokortyzon/kortyzon
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu zawierające:
 - lowastatynę lub symwastatynę
- leki przeciwaritmiczne stosowane w leczeniu zaburzeń pracy serca zawierające:
 - digoksynę
- leki ułatwiające zasypianie zawierające:
 - midazolam lub triazolam.
- leki przeciwzakrzepowe stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu skrzepów krwi zawierające:
 - rywaroksaban, dabigatran lub edoksaban

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków** lub rozpoczyna przyjmowanie któregośkolwiek z tych leków podczas stosowania leku Sunlenca. Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania leku Sunlenca w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Sunlenca miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Sunlenca zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sunlenca

Lek Sunlenca jest **stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi** w leczeniu zakażenia HIV. Lekarz wyjaśni pacjentowi, jakie inne leki należy stosować w leczeniu zakażenia HIV i kiedy należy je przyjmować.

Leczenie lekiem Sunlenca rozpoczyna się od tabletek przyjmowanych doustnie, a następnie kontynuowane jest we wstrzyknięciach podawanych przez lekarza lub pielęgniarkę zgodnie z opisem poniżej.

Przed przyjęciem tabletek należy omówić to z lekarzem. Lekarz wyjaśni, kiedy należy zacząć przyjmowanie tabletek i na kiedy zaplanowana będzie wizyta w celu podania pierwszych wstrzyknięć.

Dzień 1. leczenia:

- Dwie tabletki przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 2. leczenia:

- Dwie tabletki przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 8. leczenia:

- Jedna tabletką przyjmowana doustnie. Można ją przyjąć z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dzień 15. leczenia:

- Dwa wstrzyknięcia w ścianę brzucha podawane w tym samym czasie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Co 6 miesięcy:

- Dwa wstrzyknięcia w ścianę brzucha podawane w tym samym czasie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sunlenca

Należy niezwłocznie zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Jeśli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Sunlenca, może występować u niego większe ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Ważne jest, aby nie pominąć dawki leku Sunlenca tabletki.

Jeśli pacjent zapomni o przyjęciu tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli w ciągu 3 godzin po przyjęciu leku Sunlenca tabletki u pacjenta nastąpią wymioty, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i przyjąć dwie kolejne tabletki. Jeśli wymioty wystąpią po upływie 3 godzin od przyjęcia leku Sunlenca, nie należy przyjmować kolejnych tabletek, aż do następnej zaplanowanej pory przyjęcia tabletek lub otrzymania wstrzyknięcia.

Pominięcie przyjęcia leku Sunlenca w postaci roztworu do wstrzykiwań

- Ważne jest **zgłaszanie się na zaplanowane wizyty co 6 miesięcy** w celu otrzymania wstrzyknięć leku Sunlenca. Pomoże to w kontrolowaniu zakażenia HIV i zapobieganiu pogorszeniu choroby.
- Jeśli pacjent uzna, że nie będzie w stanie zgłosić się na wizytę, na której ma przyjąć wstrzyknięcia, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości leczenia.

Nie przerywać przyjmowania leku Sunlenca

Nie przerywać przyjmowania leku Sunlenca tabletki bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Sunlenca może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie zakażenia HIV.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe poważne działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi układu odpornościowego, co umożliwia organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów.
- Po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne**, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu. Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
 - osłabienie mięśni,
 - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
 - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ W razie zauważenia wyżej opisanych lub innych objawów zapalenia lub zakażenia **należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- **Mdłości** (nudności)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sunlenca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „Termin ważności” (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sunlenca

Substancją czynną leku jest lenakapawir. Każda tabletka zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), kopowidon, magnezu stearynian (E572), poloksamer (patrz punkt 2 „*Lek Sunlenca zawiera sól*”).

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Sunlenca i co zawiera opakowanie

Lek Sunlenca, tabletki powlekane to beżowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki oraz „62L” na drugiej stronie tabletki. Lek Sunlenca jest pakowany w blister z 5 tabletkami, otoczony kartą. Blister umieszczony jest w saszetce foliowej. Saszetka zawiera środek osuszający w postaci żelu krzemionkowego, który musi być zamknięty w saszetce foliowej, aby chronić tabletki. Żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.