

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 464 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu doză unică conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 463,5 mg în 1,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede de culoare galben spre maro.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multi-rezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim anti-viral supresor (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie recomandată de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Fiecare injecție trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de a începe tratamentul cu lenacapavir, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul de injecții necesar și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare a dozelor programate, pentru a ajuta la menținerea supresiei virale și la reducerea riscului de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței asociate cu dozele omise. În plus, profesionistul din domeniul sănătății ar trebui să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării unui regim terapeutic de fond optimizat (RTFO) pentru a reduce și mai mult riscul de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței.

Dacă tratamentul cu Sunlenca este întrerupt, este esențială instituirea unei scheme de tratament antiretroviral alternativ, complet supresiv, acolo unde este posibil, la cel mult 28 de săptămâni de la ultima injecție cu Sunlenca (vezi pct. 4.4).

Doze

Inițiere

În Ziua 1 și Ziua 2 de tratament, doza recomandată de Sunlenca este de 600 mg pe zi administrată pe cale orală. În Ziua 8 de tratament, doza recomandată este de 300 mg administrată pe cale orală. Apoi, în Ziua 15 de tratament, doza recomandată este de 927 mg administrată prin injecție subcutanată.

Comprimatele orale se pot administra cu sau fără alimente (vezi RCP pentru Sunlenca comprimate).

Doze de întreținere

Doza recomandată de Sunlenca este de 927 mg administrată prin injecție subcutanată o dată la 6 luni (26 de săptămâni) de la data ultimei injecții (+/- 2 săptămâni).

Tabelul 1: Schema de tratament recomandată pentru Sunlenca: schemă de administrare de inițiere și de întreținere

Durata tratamentului	
Doza de Sunlenca: Inițiere	
Ziua 1	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 2	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 8	300 mg pe cale orală (1 comprimat a câte 300 mg)
Ziua 15	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)
Doza de Sunlenca: Doze de întreținere	
La fiecare 6 luni (26 de săptămâni) ^b +/- 2 săptămâni	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)

a Două injecții, fiecare într-un loc separat în abdomen.

b De la data ultimei injecții.

Doză omisă

În timpul perioadei de întreținere, dacă au trecut mai mult de 28 de săptămâni de la ultima injecție și dacă este adecvat din punct de vedere clinic să se continue tratamentul cu Sunlenca, schema trebuie reluată din Ziua 1 (vezi tabelul 1).

Populație specială

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] $\geq$ 15 ml/minut). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut sau aflați sub terapie de substituție renală) (vezi pct. 5.2), prin urmare Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2), prin urmare Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sunlenca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Injecțiile cu Sunlenca trebuie administrate numai subcutanat în abdomen (două injecții, fiecare într-un loc separat) de către un profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 6.6). Injecțiile cu Sunlenca NU trebuie administrate intradermic (vezi pct. 4.4). Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea, consultați „Instrucțiuni de utilizare” din prospect. „Instrucțiuni de utilizare” sunt disponibile și sub formă de card în trusa pentru injecție.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum sunt:

- antimicobacteriene: rifampicină
 - anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
 - medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de rezistență după întreruperea tratamentului

Dacă se întrerupe tratamentul cu Sunlenca, pentru a reduce la minimum riscul de a dezvolta rezistență virală, este esențială instituirea unei scheme de tratament antiretroviral alternativ, complet supresiv, acolo unde este posibil, la cel mult 28 de săptămâni de la ultima injecție cu Sunlenca.

Dacă există suspiciunea unui eșec virusologic, trebuie instituită o schemă alternativă unde este posibil.

Utilizarea altor medicamente după întreruperea tratamentului cu lenacapavir

Dacă se întrerupe tratamentul cu Sunlenca, concentrațiile reziduale de lenacapavir pot rămâne în circulația sistemică a pacienților pentru perioade prelungite. Aceste concentrații pot afecta expunerea la alte medicamente (de exemplu, substraturi CYP3A sensibile) care sunt inițiate în decurs de 9 luni de la ultima doză subcutanată cu Sunlenca (vezi pct. 4.5). Nu este de așteptat ca aceste concentrații să afecteze expunerea la alți agenți antiretrovirali care sunt inițiați după întreruperea tratamentului cu Sunlenca.

Sindromul inflamator de reactivare imună

La pacienții cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu patogeni oportuniști, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Reacții la locul de injecție

Reacții la locul de injecție din cauza administrării incorecte

Administrarea incorectă (injecție intradermică) a fost asociată cu reacții grave la locul de injecție, care includ necroză și ulcer. Injecțiile cu Sunlenca trebuie administrate numai pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2).

Noduli și indurații la locul de injecție care se remit lent sau care nu se remit

Administrarea Sunlenca poate determina reacții la locul de injecție (RLI), inclusiv noduli și indurații. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să informeze pacienții că nodulii și indurațiile la locul de injecție pot persista mai mult până la rezolvare decât alte RLI sau pot să nu se remită. În studiul CAPELLA (vezi pct. 5.1), nodulii asociați cu primele injecții de Sunlenca nu s-au remis la 10% dintre participanți după o perioadă mediană de monitorizare de 554 de zile, în timp ce toate indurațiile s-au

remis (vezi pct. 4.8). Mecanismul care determină persistența nodulilor la locul de injectare la unii participanți nu este pe deplin înțeles, dar poate fi legat de prezența depozitului subcutanat de medicament și de un răspuns asociat cu prezența unui corp străin la locul de injectare. RLI care nu se remit trebuie să facă obiectul unei monitorizări clinice.

Infecții oportuniste

Pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință faptul că Sunlenca sau orice alt tratament antiretroviral nu vindecă infecția cu HIV și că este în continuare posibil să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta observație clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori moderați ai CYP3A și gp-P (de exemplu, efavirenz) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică toate cele 3 căi), cum sunt atazanavir/cobicistat, nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii lenacapavirului

Lenacapavirul este un substrat al CYP3A, gp-P și UGT1A1. Inductorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum este rifampicina, pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ducând la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței, prin urmare administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Inductorii moderați ai CYP3A și gp-P, cum este efavirenz, pot, de asemenea, scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică, toate cele 3 căi), cum sunt atazanavir/cobicistat, pot crește semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 singuri (de exemplu voriconazol) sau inhibitorii puternici ai CYP3A4 și gp-P împreună (de exemplu, cobicistat) nu duc la o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la lenacapavir.

Efecte ale lenacapavirului asupra farmacocineticii altor medicamente

Lenacapavirul este un inhibitor moderat al CYP3A și un inhibitor al gp-P. Se recomandă prudență dacă Sunlenca este administrat concomitent cu un substrat CYP3A și/sau gp-P sensibil cu un indice terapeutic îngust. Lenacapavirul nu este un inhibitor semnificativ din punct de vedere clinic al BCRP și nu inhibă OATP.

Tabelul 2: Interacțiunile dintre Sunlenca și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină ^{a,b,c} (600 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de rifabutină poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină Fenobarbital	Administrarea concomitentă de carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină cu lenacapavir poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Trebuie luat în considerare un tratament cu anticonvulsivante alternative.
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de sunătoare poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirină Nevirapină Tipranavir/ritonavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de etravirină, nevirapină sau tipranavir/ritonavir poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
Ritonavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale lenacapavir.	
Tenofovir alafenamidă ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : ASC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de tenofovir alafenamidă.
DERIVAȚI DE ERGOT		
Dihidroergotamină Ergotamină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Se impune prudență atunci când dihidroergotamina sau ergotamina este administrată concomitent cu Sunlenca.
INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de inhibitori PDE-5 poate fi crescută atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.	Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Nu se recomandă administrarea concomitentă cu tadalafil. Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru disfuncția erectilă: Sildenafil: Se recomandă o doză inițială de 25 mg. Vardenafil: Nu mai mult de 5 mg într-o perioadă de 24 de ore. Tadalafil: - Pentru utilizare la nevoie: nu mai mult de 10 mg la fiecare 72 de ore - Pentru utilizare o dată pe zi: doza să nu depășească 2,5 mg
CORTICOSTEROIZI (sistemici)		
Cortizon/Hidrocortizon Dexametazonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de corticosteroizi pot fi crescute atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir. Concentrațiile plasmatice de lenacapavir pot fi scăzute atunci când este administrat concomitent cu dexametazonă sistemică, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă de Sunlenca cu corticosteroizi ale căror expuneri sunt crescute semnificativ de inhibitorii CYP3A poate crește riscul de sindrom Cushing și de supresie suprarenală. Inițiați cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța. Se impune prudență când dexametazona sistemică este administrată concomitent cu Sunleca, în special la utilizarea pe termen lung. Trebuie luat în considerare un tratament alternativ cu corticosteroizi.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
INHIBITORI DE HMG-CoA REDUCTAZĂ		
Lovastatină Simvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Inițiați lovastatina și simvastatina cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța (de exemplu, miopatie).
Atorvastatină		Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină.
Pitavastatină ^{d,i,l} (2 mg în doză unică; simultan sau la 3 zile după lenacapavir)	Pitavastatină: ASC:↔ C _{max} :↔	Nu este necesară ajustarea dozei de pitavastatină și rosuvastatină.
Rosuvastatină ^{d,i,m} (5 mg doză unică)	Rosuvastatină: ASC:↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARITMICE		
Digoxin	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de digoxin poate fi crescută atunci când este administrată concomitent cu lenacapavir.	Se impune prudență și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxin.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg doză unică; pe cale orală; administrare simultană)	Midazolam: ASC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroximidazolam°: ASC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Se impune prudență atunci când midazolamul sau triazolamul este administrat concomitent cu Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg doză unică; pe cale orală; la 1 zi după lenacapavir)	Midazolam: ASC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroximidazolam°: ASC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de triazolam poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	
ANTICOAGULANTE		
Anticoagulante directe cu administrare pe cale orală (ACDAO) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de ACDAO poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	Datorită riscului potențial de sângerare, poate fi necesară ajustarea dozei de ACDAO. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al ACDAO pentru informații suplimentare despre utilizarea în combinație cu inhibitori moderați ai CYP3A și/sau gp-P.
ANTIFUNGICE		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg de două ori pe zi/200 mg de două ori pe zi)	Lenacapavir: ASC:↑ 41% C _{max} :↔	Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
Itraconazol Ketoconazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de lenacapavir poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu itraconazol și ketoconazol.	
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂		
Famotidină ^{a,b} (40 mg o dată pe zi, cu 2 ore înainte de lenacapavir)	Famotidină: ASC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de famotidină.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol Progestin	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de etinilestradiol și progestin poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	Nu este necesară ajustarea dozei de etinilestradiol și progestin.
HORMONI DE AFIRMARE A GENULUI		
17β-estradiol Anti-androgeni Progestogen Testosteron	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de aceste medicamente poate fi crescută atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Nu este necesară ajustarea dozei de acești hormoni de afirmare a genului.

a În condiții de repaus alimentar.

b Acest studiu a fost efectuat folosind o doză unică de lenacapavir 300 mg administrată pe cale orală.

c Evaluat ca un inductor puternic al CYP3A și un inductor al gp-P și UGT.

d După consumul de alimente.

e Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al UGT1A1 și gp-P.

f Evaluat ca un inductor moderat al CYP3A și un inductor al gp-P.

g Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al gp-P.

h Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor și inductor al gp-P.

i Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză unică de lenacapavir 600 mg, după un regim de încărcare de 600 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, s-au administrat doze unice de lenacapavir 600 mg cu fiecare medicament administrat concomitent.

j Evaluat ca substrat gp-P.

k Tenofovir alafenamida este transformată în tenofovir *in vivo*.

l Evaluat ca substrat OATP.

m Evaluat ca substrat BCRP.

n Evaluat ca substrat CYP3A.

o Principalul metabolit activ al midazolamului.

p Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A.

q Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză de încărcare de voriconazol 400 mg de două ori pe zi timp de o zi, urmată de o doză de întreținere de 200 mg de două ori pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lenacapavirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește gestația, dezvoltarea fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de siguranță, se recomandă evitarea utilizării Sunlenca în timpul sarcinii, cu excepția cazului când starea clinică a femeilor necesită tratamentul cu Sunlenca.

Alăptarea

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Nu se cunoaște dacă lenacapavirul se excretă în laptele uman. După administrarea la șobolan în timpul sarcinii și alăptării, lenacapavirul a fost depistat la niveluri scăzute în plasma puilor de șobolan alăptați, fără efecte asupra puilor alăptați.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele lenacapavirului asupra fertilității bărbaților sau femeilor. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale lenacapavirului asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Sunlenca să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții adulți cu HIV supuși anterior unui tratament intens au fost RLI (76%) și greața (6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

O listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse este prezentată în Tabelul 3. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența ^a	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută	sindrom inflamator de reactivare imună
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	reacții la locul injectării ^b

a Frecvența bazată pe toți participanții (Cohortele 1 și 2) din CAPELLA (vezi pct. 5.1).

b Include umflarea locului injectării, durere, nodul, eritem, indurație, prurit, extravazare, disconfort, masă întărită, hematom, edem și ulcer din CAPELLA; și necroză identificată în supravegherea după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul inflamator de reactivare imună

La pacienții cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Reacții locale la locul injectării

Până în săptămâna 156 de tratament, majoritatea participanților au avut RLI ușoare (Grad 1, 54%) sau moderate (Grad 2, 17%). Șase procente (4/72) dintre participanți au avut o RLI severă de Grad 3, cu un timp median până la rezoluție de 15 zile (interval 1-71). Niciun participant nu a avut o RLI de Gradul 4. Timpul median până la rezoluția tuturor RLI, cu excepția nodulilor și indurațiilor, a fost de 5 zile. Timpul median până la rezoluția nodulilor și a indurațiilor asociate cu primele injecții cu Sunlenca a fost de 191 (T1, T3: 71, 366) și, respectiv, 113 (T1, T3: 29, 224) zile. După o monitorizare mediană de 554 de zile, nodulii asociați cu primele injecții cu Sunlenca nu s-au remis la 10% (7/72) dintre participanți. Toate indurațiile asociate cu primele injecții cu Sunlenca s-au remis.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Sunlenca constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteine, este puțin probabil să fie eliminat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX31

Mecanism de acțiune

Lenacapavir este un inhibitor selectiv, în mai multe etape, al funcției capsidei HIV-1, care se leagă direct de interfața dintre subunitățile proteinei capsidei (CA). Lenacapavir inhibă replicarea HIV-1 prin interferarea cu pașii multipli, esențiali ai ciclului de viață viral, inclusiv absorbția nucleară mediată de capsidă a ADN-ului proviral HIV-1 (prin blocarea proteinelor de import nuclear care se leagă de capsidă), asamblarea și eliberarea virusului (prin interferarea cu funcționarea Gag/Gag-Pol, reducerea producției de subunități CA) și formarea miezului capsidei (prin perturbarea ratei de asociere a subunităților capsidelor, conducând la capsidă malformate).

Activitate antivirală și selectivitate *in vitro*

Activitatea antivirală a lenacapavirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CPSM, monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE₅₀ și selectivității (CC₅₀/CE₅₀) au variat de la 30 la 190 pM și, respectiv, de la 140000 la > 1670000, pentru tulpina de tip sălbatic (WT) a virusului HIV-1. Valoarea CE₉₅ ajustată pentru legarea de proteine a lenacapavirului a fost de 4 nM (3,87 ng per ml) în linia de celule T MT-4 pentru virusul HIV-1 WT.

Într-un studiu privind lenacapavirul în combinație cu reprezentanți din principalele clase de agenți antiretrovirali (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei [INRT], inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei [INNRT], inhibitori ai transferului catenar al integralei [ITCI] și inhibitori de protează [IP]), s-au observat efecte antivirale sinergice. Nu a fost observat niciun antagonism pentru aceste combinații.

În culturi de celule, lenacavirul a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N, O), inclusiv subtipurile A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H ale HIV-1.

Lenacavirul a fost de 15 până la 25 de ori mai puțin activ împotriva izolatelor de HIV-2 comparativ cu izolatele de HIV-1.

Rezistența

În culturile de celule

În cultura de celule au fost selectate variante HIV-1 cu sensibilitate redusă la lenacavir. Selecțiile de rezistență *in vitro* cu lenacavir au identificat 7 mutații în CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S și T107N individual sau în combinație dublă. Sensibilitatea fenotipică la lenacavir a fost redusă de 4 până la > 3,226 de ori, comparativ cu virusul WT. Variantele HIV-1 cu o reducere de > 10 ori a sensibilității la lenacavir în comparație cu virusul WT au prezentat o capacitate de replicare redusă în limfocitele T CD4+ și macrofagele umane primare (0,03 – 28% și, respectiv, 1,9 – 72% din virusul WT).

În GS-US-200-4625 („CAPELLA”), 39% (28/72) dintre participanții supuși anterior unui tratament intens au îndeplinit criteriile pentru analizele de rezistență până în Săptămâna 156 (ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml la eșecul virusologic confirmat [răspunsul virusologic suboptimal în Săptămâna 4, recădere virusologică sau viremie la ultima vizită]) și au fost analizați pentru apariția mutației asociate cu lenacavir. Mutații ale capsidei asociate cu lenacavir au fost găsite la 19,0% (n = 14) dintre acești participanți. Mutația M66I CA a fost observată la 8,3% (n = 6) dintre participanți, singură sau în combinație cu alte mutații ale capsidei asociate cu Sunlenca, inclusiv Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T și T107T/A/C. Patru participanți au prezentat apariția Q67H + K70R în CA cu sau fără A105T și/sau T107N. Un participant a prezentat apariția K70N + N74K + T107T/N, un participant a prezentat apariția doar a N74D, un participant a prezentat apariția doar a Q67Q/H și un participant a prezentat apariția Q67K + K70H. Opt participanți cu eșec virusologic au prezentat substituții de rezistență la componentele RTFO.

Analizele fenotipice au indicat că modelele de mutații M66I și Q67K + K70H au fost asociate cu o scădere a sensibilității la lenacavir de 234 de ori (mediană) și, respectiv, de 167 de ori, comparativ cu WT. Modelul de rezistență la Q67H + K70R + A105T sau T107N a fost asociat cu o scădere medie de 195 ori a sensibilității la lenacavir comparativ cu WT și doar Q67H + K70R a fost asociat cu scădere de 15 ori a sensibilității la lenacavir comparativ cu WT. Prezența mutațiilor K70N + N74K a fost asociată cu o scădere de 289 de ori a sensibilității la lenacavir comparativ cu WT și mutația Q67Q/H a fost asociată cu o scădere de 5,9 ori a sensibilității lenacavir comparativ cu WT.

Rezistența încrucișată

Activitatea antivirală *in vitro* a lenacavirului a fost determinată împotriva unui spectru larg de mutații țintite ale HIV-1 și izolate HIV-1 derivate de la pacient, cu rezistență la cele 4 clase principale de agenți antiretrovirali (INRT, INNRT, ITCI și IP; n = 58), precum și la virusurile rezistente la inhibitorii de maturare (n = 24) și la virusurile rezistente la clasa inhibitorilor de intrare (II) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc și enfuvirtidă; n = 42). Aceste date au indicat că lenacavirul a rămas integral activ împotriva tuturor variantelor testate, demonstrând astfel un profil de rezistență care nu se suprapune. În plus, activitatea antivirală a lenacavirului la izolatele pacienților nu a fost afectată de prezența polimorfismelor Gag care apar în mod natural.

Efecte asupra electrocardiografei

Într-un studiu amănunțit cu design paralel al QT/QTc, lenacavirul nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QTcF. La expunerile supratereapeutice la lenacavir (de 9 ori mai mari decât expunerile terapeutice ale Sunlenca), creșterea medie estimată (interval de încredere superior de 90%) a intervalului QTcF a fost de 2,6 (4,8) milisecunde și nu a existat nicio asociere (p = 0,36) între valorile observate ale concentrațiilor plasmatice de lenacavir și modificarea QTcF.

Date clinice

Eficacitatea și siguranța Sunlenca la participanții supuși anterior unui tratament intens, cu rezistență la mai multe medicamente pentru HIV-1 se bazează pe datele pe o perioadă de 156 de săptămâni dintr-un studiu parțial randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, multicentric, GS-US-200-4625 („CAPELLA”).

CAPELLA a fost efectuat la 72 de participanți supuși anterior unui tratament intens pentru HIV-1 rezistent la mai multe clase. Participanții trebuiau să prezinte o încărcătură virală ≥ 400 copii/ml, rezistență documentată la cel puțin două medicamente antiretrovirale din fiecare dintre cel puțin 3 din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale (INRT, INNRT, IP și ITCI) și nu mai mult de 2 medicamente antiretrovirale complet active din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale rămase la momentul inițial din cauza rezistenței, intolerabilității, accesului la medicamente, contraindicației sau altor preocupări legate de siguranță.

Studiul a cuprins două cohorte. Participanții au fost înscriși în cohorta randomizată (Cohorta 1, $n = 36$) dacă au avut o scădere $< 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 în comparație cu vizita de selecție.

Participanții au fost înscriși în cohorta nerandomizată (Cohorta 2, $n = 36$) dacă au avut o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 în comparație cu vizita de selecție sau după ce Cohorta 1 a atins dimensiunea planificată a eșantionului. Participanților li s-a administrat lenacapavir 600 mg, 600 mg și 300 mg pe cale orală în Ziua 1, Ziua 2 și, respectiv, Ziua 8, urmat de 927 mg subcutanat în Ziua 15 și 927 mg subcutanat la fiecare 6 luni ulterior (vezi pct. 5.2).

În perioada de 14 zile de monoterapie funcțională, participanții din Cohorta 1 au fost randomizați într-un raport de 2:1 într-un mod orb, pentru a li se administra fie Sunlenca, fie placebo, continuându-și în același timp regimul eșuat. După perioada de monoterapie funcțională, participanții cărora li s-a administrat Sunlenca au continuat să utilizeze Sunlenca împreună cu un RTFO; participanții cărora li s-a administrat placebo în această perioadă au inițiat Sunlenca împreună cu un RTFO.

Majoritatea participanților din Cohorta 1 erau bărbați (72%), caucazieni (46%) sau de rasă negroidă (46%) și cu vârste cuprinse între 24 și 71 de ani (medie [DS]: 52 [11,2] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de $4,5 \log_{10}$ copii/ml (interval 2,33 - 5,40) și respectiv de 127 celule/mm³ (interval 6 - 827). Majoritatea (53%) participanților nu au avut agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eșuat.

Pentru participanții din Cohorta 2 s-au inițiat Sunlenca și un RTFO în Ziua 1.

Majoritatea participanților din Cohorta 1 erau bărbați (78%), caucazieni (36%), de rasă negroidă (31%) sau asiatici (33%) și cu vârste cuprinse între 23 și 78 de ani (medie [DS]: 48 [13,7] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de $4,5 \log_{10}$ copii/ml (interval 1,28 - 5,70) și respectiv de 195 celule/mm³ (interval 3 - 1 296). În Cohorta 2, 31% dintre participanți nu au avut agenți complet activi, 42% au avut 1 agent complet activ și 28% au avut 2 sau mai mulți agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eșuat.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de participanți din Cohorta 1 care au obținut o reducere $\geq 0,5 \log_{10}$ copii/ml față de valoarea la momentul inițial a ARN HIV-1 la sfârșitul perioadei de monoterapie funcțională. Rezultatele analizei criteriului final principal de evaluare au demonstrat superioritatea Sunlenca în comparație cu placebo, după cum se arată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Proporția de participanți care obțin o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a încărcăturii virale (Cohorta 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proporția de participanți care obțin o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a încărcăturii virale	87,5%	16,7%
Diferența între tratamente (ÎI 95%); valoarea p	70,8% (de la 34,9% la 90,0%); p < 0,0001	

Rezultatele din Săptămânile 26, 52 și 156 sunt prezentate în Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabelul 5: Rezultatele privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml și < 200 copii/ml) în Săptămânile 26^a, 52^b și 156^c cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO		
	Săptămâna 26 n = 36	Săptămâna 52 n = 36	Săptămâna 156 n = 34^d
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	81%	83%	65% ^e
ARN HIV-1 < 200 copii/ml	89%	86%	68% ^f
ARN HIV-1 $\geq$ 50 copii/ml^g	19%	14%	18%
ARN HIV-1 $\geq$ 200 copii/ml^g	11%	11%	15%
Fără date virusologice în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26, Săptămâna 52 sau Săptămâna 156	0	3%	18%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului^h	0	0	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motiveⁱ și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml sau < 200 copii/ml	0	3%	9%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă sub tratament cu medicamentul de studiu	0	0	6%

a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Zilele 324 și 414 (inclusiv).

c Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 156 a fost cuprins între Zilele 1052 și 1142 (inclusiv).

d Doi participanți care au întrerupt studiul CAPELLA înainte de Săptămâna 156 au fost excluși din analiză.

e Pe baza analizei lipsă = exclusă pentru imputarea valorilor lipsă, 82% (23/28) dintre participanți au avut ARN HIV-1 < 50 copii/ml în Săptămâna 156.

f Pe baza analizei lipsă = exclusă pentru imputarea valorilor lipsă, 86% (24/28) dintre participanți au avut ARN HIV-1 < 200 copii/ml în Săptămâna 156.

g Include participanții care au avut ≥ 50 copii/ml sau, respectiv, ≥ 200 copii/ml în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26, Săptămâna 52 sau Săptămâna 156; participanții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității; participanții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității și la momentul întreruperii au avut o valoare a încărcăturii virale de ≥ 50 copii/ml sau, respectiv ≥ 200 copii/ml.

h Include participanții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din Ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare specificat.

i Include participanții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

Tabelul 6: Rezultatele privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în funcție de covariabilele la momentul inițial în Săptămânile 26^a, 52^b și 156^c cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO		
	Săptămâna 26 n = 36	Săptămâna 52 n = 36	Săptămâna 156 n = 34
Încărcătura virală plasmatică la momentul inițial (copii/ml)			
≤ 100000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Profil de rezistență la ITCI la momentul inițial			
Cu rezistență la ITCI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Fără rezistență la ITCI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Număr de agenți ARV complet activi în RTFO			
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)
Utilizarea DTG și/sau DRV în RTFO			
Cu DTG și DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Cu DTG, fără DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Fără DTG, cu DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Fără DTG sau DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; ITCI = inhibitor al transferului catenar al integralei;

RTFO = regim terapeutic de fond optimizat

a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Ziua 324 și Ziua 414 (inclusiv).

c Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 156 a fost cuprins între Ziua 1052 și Ziua 1142 (inclusiv).

În Cohorta 1, în Săptămânile 26, 52 și 156, modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 81 de celule/mm³ (interval: -101 până la 522), 82 de celule/mm³ (interval: -194 până la 467) și respectiv 157 de celule/mm³ (interval: - 93 până la 659).

În Cohorta 2, în Săptămânile 26, 52 și 156, 81% (29/36), 72% (26/36) și respectiv 58% (21/36) dintre participanți au obținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml și modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 98 celule/mm³ (interval: -103 până la 459), 113 de celule/mm³ (interval: -124 până la 405) și respectiv 173 de celule/mm³ (interval: -168 până la 455).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sunlenca la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 la om (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la lenacapavir (ASC_{tau}, C_{max} și C_{trough}) a fost cu 29% până la 84% mai mare la participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, comparativ cu participanții fără infecție cu HIV-1, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Absorbție

Administrare subcutanată

Lenacapavirul este absorbit complet după administrarea subcutanată. Din cauza eliberării lente de la locul administrării subcutanate, profilul de absorbție al lenacapavirului administrat subcutanat este complex, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la 84 de zile după administrare.

Administrare pe cale orală

Lenacapavir se absoarbe în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la aproximativ 4 ore după administrarea Sunlenca. Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală de lenacapavir este scăzută (aproximativ 6 până la 10%). Lenacapavir este un substrat al gp-P.

ASC, $C_{\max}$ și $T_{\max}$ ale lenacapavirului au fost comparabile după administrarea unei mese cu conținut scăzut de grăsimi (~400 kcal, 25% grăsimi) sau cu conținut ridicat de grăsimi (~1000 kcal, 50% grăsimi) comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Lenacapavirul poate fi administrat pe cale orală indiferent de consumul de alimente.

Parametrii farmacocinetici

Expunerile simulate la starea de echilibru pentru lenacapavir după schema de administrare recomandată la participanții cu HIV supuși anterior unui tratament intens sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Parametrii farmacocinetici ai lenacapavir după administrarea pe cale orală și subcutanată

Parametru Medie (%CV) ^a	Ziua 1 și 2: 600 mg (pe cale orală), Ziua 8: 300 mg (pe cale orală), Ziua 15: 927 mg (SC)		
	Ziua 1 până în Ziua 15	Ziua 15 până la finalul lunii 6	Stare de echilibru
$C_{\max}$ (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
ASC _{tau} (h•ng/ml)	15600 (52,9)	250000 (66,6)	300000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = coeficient de variație; SC = subcutanat

a Expunerile simulate utilizând analiza farmacocinetică populațională.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru pentru lenacapavir a fost de 976 litri la participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteinele plasmatice (aproximativ 99,8%, pe baza datelor *in vivo*).

Metabolizare

În urma administrării unei doze intravenoase unice de lenacapavir marcat radioactiv la participanții sănătoși, 76% din radioactivitatea totală a fost recuperată din materii fecale și < 1% din urină. Lenacapavir nemodificat a fost forma predominantă în plasmă (69%) și în materii fecale (33%). Metabolismul a jucat un rol mai redus în eliminarea lenacapavirului. Lenacapavirul a fost metabolizat prin oxidare, N-dealchilare, hidrogenare, hidroliza amidelor, glucuronidare, conjugare cu hexoză, conjugare cu pentoză și conjugare cu glutatoină; în principal prin CYP3A și UGT1A1. Niciun metabolit circulant necombinat nu a reprezentat > 10% din expunerea plasmatică la medicament.

Eliminare

Timpul de înjumătățire median după administrarea pe cale orală și subcutanată a variat între 10 și 12 zile și, respectiv, între 8 și 12 săptămâni. Clearance-ul lenacapavirului a fost de 3,62 l/h la

participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Liniaritate/Non-liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice sunt neliniari și mai puțin proporționali cu doza în intervalul de doze de la 50 la 1800 mg.

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după injectarea subcutanată (309 mg/ml) a unei doze unice sunt proporționali cu doza în intervalul de doze de la 309 la 927 mg.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și rasă

Analizele farmacocinetice populaționale folosind date din studiile efectuate la adulți, inclusiv un număr limitat de participanți vârstnici ($n = 5, \geq 65$ până la 78 ani), nu au identificat nici un fel de diferențe relevante din punct de vedere clinic în expunerea la lenacapavir din cauza vârstei, sexului, rasei/etniei sau greutateii.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg de lenacapavir au fost evaluați într-un studiu de fază 1 dedicat participanților cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Expunerile medii la lenacapavir (total și nelegat) au fost de 1,47 la 2,84 ori și de 2,61 la 5,03 ori mai mari pentru ASC_{inf} și, respectiv, C_{max} , la participanții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu participanții cu funcție hepatică normală. Cu toate acestea, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic pe baza răspunsului la expunerea la lenacapavir. Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg au fost evaluați într-un studiu dedicat la participanți cu insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei ≥ 15 și < 30 ml/minut). Expunerea la lenacapavir a fost crescută (84% și, respectiv, 162% pentru ASC_{inf} și, respectiv, C_{max}) la participanții cu insuficiență renală severă, comparativ cu participanții cu funcție renală normală; cu toate acestea, creșterea nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului nu au fost studiați la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la cei aflați pe dializă (vezi pct. 4.2). Deoarece lenacapavirul se leagă de proteine în proporție de aproximativ 99,8%, nu este de așteptat ca dializa să modifice expunerea la lenacapavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Lenacapavir nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Lenacapavirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2, la doze de până la 300 mg/kg/doză o dată la 13 săptămâni, ceea ce a dus la expuneri de aproximativ 60 de ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pentru uz uman (DRO).

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, sarcomul primar subcutanat indus de tratamentul cu lenacapavir, asociat cu fibroză și inflamație a fost prezent la locul injectării la animalele cărora li s-a administrat o doză de 927 mg/kg, la interval de 13 săptămâni. 11/110 animale au prezentat sarcom la doza mare, în cazul în care fiecare animal a avut până la 16

locuri de injectare – corespunzând unei incidențe <1% din locurile de injectare totale la toate animalele la doza mare. Concentrațiile de medicament din acumularea de la nivelul locurilor de injectare sunt greu de determinat, însă, administrată sistemic, doza de 927 mg/kg corespunde unei valori de 44 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. În ceea ce privește valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL), doza de 309 mg/kg corespunde unei valori de 25 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. Șobolanii sunt predispuși la formarea de sarcoame la locul injectării subcutanate, dar nu se poate exclude o relevanță clinică, dacă se ia în calcul durata îndelungată a depozitului de medicament la om. Nu a existat niciun neoplasm asociat cu expunerea sistemică la lenacapavir la orice doză.

La descendenții femelelor de șobolan și iepure tratate cu lenacapavir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor finale de evaluare a dezvoltării.

Fertilitatea masculină și feminină la șobolan nu a fost afectată de expunerile la lenacapavir de până la 8 ori mai mari decât expunerea la DRO. Dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri nu a fost afectată la expuneri de până la 21 și respectiv 172 de ori mai mari decât expunerea la om, la DRO. Dezvoltarea pre și postnatală la șobolani nu a fost afectată la expuneri de până la 7 ori mai mari decât expunerea la om, la DRO.

Transferul de lenacapavir de la femelele de șobolan la pui a fost observat într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, dar nu se știe dacă transferul a avut loc prin placentă sau prin lapte; prin urmare, potențialul ca lenacapavir să traverseze placentă sau să fie excretat în lapte la om nu este cunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol (E1521)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul secundar original pentru a fi protejate de lumină. Din punct de vedere microbiologic, după ce soluția a fost aspirată în seringi, injecțiile trebuie utilizate imediat. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 ore la 25 °C în afara ambalajului.

Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în timpul folosirii revine utilizatorului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Injecția cu Sunlenca este ambalată într-un kit de administrare care conține:

- 2 flacoane din sticlă transparentă, fiecare conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Flacoanele sunt sigilate cu o închidere din cauciuc butilic elastomeric și un sigiliu din aluminiu cu capac detașabil;
- 2 dispozitive de acces la flacon, 2 seringi de unică folosință și 2 ace de siguranță pentru injecție subcutanată (calibru 22, 12,7 mm).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizați tehnica aseptică. Înainte de administrare, inspectați vizual soluția din flacoane pentru a detecta particulele și decolorarea. Injecția cu Sunlenca este o soluție de culoare galben spre maro. Nu utilizați injecția cu Sunlenca dacă soluția este decolorată sau dacă conține particule. După ce soluția este extrasă din flacoane, injecțiile subcutanate trebuie administrate cât mai curând posibil. Componentele trusei de injecție sunt de unică folosință. Este necesară utilizarea dispozitivului de acces la flacon. Sunt necesare două injecții a câte 1,5 ml pentru o doză completă.

Instrucțiuni complete pentru utilizarea și manipularea injecției cu Sunlenca sunt furnizate în prospect (vezi Instrucțiunile de utilizare).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1671/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lenacapavir sodic, echivalent cu lenacapavir 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare bej, în formă de capsulă, cu dimensiunile 10 mm x 21 mm, marcate cu „GSI” pe o parte a comprimatului și „62L” pe cealaltă parte a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie recomandată de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Înainte de a începe tratamentul cu lenacapavir, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul de injecții necesar și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare a dozelor programate, pentru a ajuta la menținerea supresiei virale și la reducerea riscului de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței asociate cu dozele omise. În plus, profesionistul din domeniul sănătății ar trebui să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării unui regim terapeutic de fond optimizat (RTFO) pentru a reduce și mai mult riscul de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței.

Doze

Inițierea tratamentului cu lenacapavir necesită administrarea comprimatelor filmate Sunlenca pe cale orală înainte de administrarea soluției injectabile Sunlenca.

Inițiere

În Ziua 1 și Ziua 2 de tratament, doza recomandată de Sunlenca este de 600 mg pe zi administrată pe cale orală. În Ziua 8 de tratament, doza recomandată este de 300 mg administrată pe cale orală. Apoi, în Ziua 15 de tratament, doza recomandată este de 927 mg administrată prin injecție subcutanată.

Tabelul 1: Schema de tratament recomandată pentru Sunlenca: inițiere

Durata tratamentului	Doza de Sunlenca: Inițiere
Ziua 1	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 2	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 8	300 mg pe cale orală (1 comprimat a câte 300 mg)
Ziua 15	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)

a. Două injecții, fiecare într-un loc separat în abdomen.

Doză omisă

Dacă doza pe cale orală din Ziua 2 (600 mg) este omisă de:

- mai puțin de 6 zile, pacientul trebuie să ia 600 mg cât mai curând posibil și 300 mg în Ziua 8.
- 6 zile sau mai mult, pacientul trebuie să ia doza de 600 mg cât mai curând posibil și 300 mg în Ziua 15.

Dacă doza pe cale orală din Ziua 8 (300 mg) este omisă de:

- mai puțin de 6 zile, pacientul trebuie să ia 300 mg cât mai curând posibil.
- 6 zile sau mai mult, pacientul trebuie să ia 300 mg în Ziua 15.

Indiferent când se ia doza pe cale orală din Ziua 2 sau Ziua 8, soluția injectabilă subcutanată trebuie administrată în Ziua 15, așa cum se descrie în Tabelul 1.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 3 ore de la administrarea Sunlenca, trebuie să ia un alt comprimat pe cale orală. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de 3 ore după administrarea unei doze pe cale orală de Sunlenca, nu este nevoie să ia o altă doză pe cale orală de Sunlenca, iar schema de administrare programată trebuie să continue.

Populație specială

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] $\geq$ 15 ml/minut). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut sau aflați sub terapie de substituție renală) (vezi pct. 5.2), așadar Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2), prin urmare Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sunlenca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele de Sunlenca pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul filmat nu trebuie mestecat, zdrobit sau divizat, deoarece efectele acestora asupra absorbției lenacapavirului nu au fost studiate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum sunt:

- antimicobacteriene: rifampicină
- anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
- medicamente din plante: Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

(vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul inflamator de reactivare imună

La pacienții cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu patogeni oportuniști, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință faptul că Sunlenca sau orice alt tratament antiretroviral nu vindecă infecția cu HIV și că este în continuare posibil să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta observație clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori moderați ai CYP3A și gp-P (de exemplu, efavirenz) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică toate cele 3 căi), cum sunt atazanavir/cobicistat, nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii lenacapavirului

Lenacapavirul este un substrat al CYP3A, gp-P și UGT1A1. Inductorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum este rifampicina, pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ducând la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței, prin urmare administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Inductorii moderați ai CYP3A și gp-P, cum este efavirenz, pot, de asemenea, scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică, toate cele 3 căi), cum sunt atazanavir/cobicistat, pot crește semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 singuri (de exemplu voriconazol) sau inhibitorii puternici ai CYP3A4 și gp-P împreună (de exemplu, cobicistat) nu duc la o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la lenacapavir.

Efecte ale lenacapavirului asupra farmacocineticii altor medicamente

Lenacapavirul este un inhibitor moderat al CYP3A și un inhibitor al gp-P. Se recomandă prudență dacă Sunlenca este administrat concomitent cu un substrat CYP3A și/sau gp-P sensibil cu un indice terapeutic îngust. Lenacapavirul nu este un inhibitor semnificativ din punct de vedere clinic al BCRP și nu inhibă OATP.

Tabelul 2: Interacțiunile dintre Sunlenca și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină ^{a,b,c} (600 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de rifabutină poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină cu lenacapavir poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)
Oxcarbazepină Fenobarbital		Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Trebuie luat în considerare un tratament cu anticonvulsivante alternative.
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de sunătoare poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la dezvoltarea rezistenței.	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Atazanavir/cobicistat ^{b,d,e} (300 mg/150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (600 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	
Etravirină Nevirapină Tipranavir/ritonavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de etravirină, nevirapină sau tipranavir/ritonavir poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	
Cobicistat ^{b,d,g} (150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,d,h} (800 mg/150 mg o dată pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Ritonavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale lenacapavir.	
Tenofovir alafenamidă ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^k : ASC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de tenofovir alafenamidă.
DERIVAȚI DE ERGOT		
Dihidroergotamină Ergotamină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Se impune prudență atunci când dihidroergotamina sau ergotamina este administrată concomitent cu Sunlenca.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de inhibitori PDE-5 poate fi crescută atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.	Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Nu se recomandă administrarea concomitentă cu tadalafil. Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru disfuncția erectilă: Sildenafil: Se recomandă o doză inițială de 25 mg. Vardenafil: Nu mai mult de 5 mg într-o perioadă de 24 de ore. Tadalafil: - Pentru utilizare la nevoie: nu mai mult de 10 mg la fiecare 72 de ore - Pentru utilizare o dată pe zi: doza să nu depășească 2,5 mg
CORTICOSTEROIZI (sistemici)		
Cortizon/Hidrocortizon Dexametazonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de corticosteroizi pot fi crescute atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir. Concentrațiile plasmatice de lenacapavir pot fi scăzute atunci când este administrat concomitent cu dexametazonă sistemică, ceea ce poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Administrarea concomitentă de Sunlenca cu corticosteroizi ale căror expuneri sunt crescute semnificativ de inhibitorii CYP3A poate crește riscul de sindrom Cushing și de supresie suprarenală. Inițiați cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța. Se impune prudență când dexametazona sistemică este administrată concomitent cu Sunleca, în special la utilizarea pe termen lung. Trebuie luat în considerare un tratament alternativ cu corticosteroizi.
INHIBITORI DE HMG-CoA REDUCTAZĂ		
Lovastatină Simvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Inițiați lovastatina și simvastatina cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța (de exemplu, miopatie).
Atorvastatină		Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină.
Pitavastatină ^{d,i,l} (2 mg în doză unică; simultan sau la 3 zile după lenacapavir)	Pitavastatină: ASC:↔ C _{max} :↔	Nu este necesară ajustarea dozei de pitavistatină și rosuvastatină.
Rosuvastatină ^{d,i,m} (5 mg doză unică)	Rosuvastatină: ASC:↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARITMICE		
Digoxin	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de digoxin poate fi crescută atunci când este administrată concomitent cu lenacapavir.	Se impune prudență și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxin.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg doză unică; pe cale orală; administrare simultană)	Midazolam: ASC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroximidazolam°: ASC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Se impune prudență atunci când midazolamul sau triazolamul este administrat concomitent cu Sunlenca.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg doză unică; pe cale orală; 1 zi după lenacapavir)	Midazolam: ASC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroximidazolam°: ASC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de triazolam poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	
ANTICOAGULANTE		
Anticoagulante directe cu administrare pe cale orală (ACDAO) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de ACDAO poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	Datorită riscului potențial de sângerare, poate fi necesară ajustarea dozei de ACDAO. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al ACDAO pentru informații suplimentare despre utilizarea în combinație cu inhibitori moderați ai CYP3A și/sau gp-P.
ANTIFUNGICE		
Voriconazol ^{a,b,p,q} (400 mg de două ori pe zi/200 mg de două ori pe zi)	Lenacapavir: ASC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.
Itraconazol Ketoconazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de lenacapavir poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu itraconazol și ketoconazol.	
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂		
Famotidină ^{a,b} (40 mg o dată pe zi, cu 2 ore înainte de lenacapavir)	Famotidină: ASC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de famotidină.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol Progestin	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de etinilestradiol și progestin poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.	Nu este necesară ajustarea dozei de etinilestradiol și progestin.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sunlenca
HORMONI DETERMINANȚI AI GENULUI		
17β-estradiol Anti-androgeni Progestogen Testosteron	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrația plasmatică de aceste medicamente poate fi crescută atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.	Nu este necesară ajustarea dozei de acești hormoni determinanți ai genului.

- a În condiții de repaus alimentar.
- b Acest studiu a fost efectuat folosind o doză unică de lenacapavir 300 mg administrată pe cale orală.
- c Evaluat ca un inductor puternic al CYP3A și un inductor al gp-P și UGT.
- d După consumul de alimente.
- e Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al UGT1A1 și gp-P.
- f Evaluat ca un inductor moderat al CYP3A și un inductor al gp-P.
- g Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al gp-P.
- h Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor și inductor al gp-P.
- i Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză unică de lenacapavir 600 mg, după un regim de încărcare de 600 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, s-au administrat doze unice de lenacapavir 600 mg cu fiecare medicament administrat concomitent.
- j Evaluat ca substrat gp-P.
- k Tenofovir alafenamida este transformată în tenofovir *in vivo*.
- l Evaluat ca substrat OATP.
- m Evaluat ca substrat BCRP.
- n Evaluat ca substrat CYP3A.
- o Principalul metabolit activ al midazolamului.
- p Evaluat ca un inhibitor puternic al CYP3A.
- q Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză de încărcare de voriconazol 400 mg de două ori pe zi timp de o zi, urmată de o doză de întreținere de 200 mg de două ori pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lenacapavirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește gestația, dezvoltarea fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de siguranță, se recomandă evitarea utilizării Sunlenca în timpul sarcinii, cu excepția cazului când starea clinică a femeilor necesită tratamentul cu Sunlenca.

Alăptarea

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Nu se cunoaște dacă lenacapavir se excretă în laptele uman. După administrarea la șobolani în timpul sarcinii și alăptării, lenacapavirul a fost depistat la niveluri scăzute în plasma puilor de șobolan alăptați, fără efecte asupra puilor alăptați.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele lenacapavirului asupra fertilității bărbaților sau femeilor. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale lenacapavirului asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Sunlenca să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la participanții adulți cu HIV supuși anterior unui tratament intens a fost greața (6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

O listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse este prezentată în Tabelul 3. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența ^a	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută	sindrom inflamator de reactivare imună
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață

a Frecvența bazată pe toți participanții (Cohortele 1 și 2) din CAPELLA (vezi pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul inflamator de reactivare imună

La pacienții cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Sunlenca constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteine, este puțin probabil să fie eliminat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX31

Mecanism de acțiune

Lenacapavir este un inhibitor selectiv, în mai multe etape, al funcției capsidei HIV-1, care se leagă direct de interfața dintre subunitățile proteinei capsidei (CA). Lenacapavir inhibă replicarea HIV-1 prin interferarea cu pașii multipli, esențiali ai ciclului de viață viral, inclusiv absorbția nucleară mediată de capsidă a ADN-ului proviral HIV-1 (prin blocarea proteinelor de import nuclear care se leagă de capsidă), asamblarea și eliberarea virusului (prin interferarea cu funcționarea Gag/Gag-Pol, reducerea producției de subunități CA) și formarea miezului capsidei (prin perturbarea ratei de asociere a subunităților capsidelor, conducând la capsidă malformate).

Activitate antivirală și selectivitate *in vitro*

Activitatea antivirală a lenacapavirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CPSM, monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE₅₀ și selectivității (CC₅₀/CE₅₀) au variat de la 30 la 190 pM și, respectiv, de la 140000 la > 1670000, pentru tulpina de tip sălbatic (WT) a virusului HIV-1. Valoarea CE₉₅ ajustată pentru legarea de proteine a lenacapavirului a fost de 4 nM (3,87 ng per ml) în linia de celule T MT-4 pentru virusul HIV-1 WT.

Într-un studiu privind lenacapavirul în combinație cu reprezentanți din principalele clase de agenți antiretrovirali (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei [INRT], inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei [INNRT], inhibitori ai transferului catenar al integralei [ITCI] și inhibitori de protează [IP]), s-au observat efecte antivirale sinergice. Nu a fost observat niciun antagonism pentru aceste combinații.

În culturi de celule, lenacapavirul a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N, O), inclusiv subtipurile A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H ale HIV-1.

Lenacapavirul a fost de 15 până la 25 de ori mai puțin activ împotriva izolatelor de HIV-2 comparativ cu izolatele de HIV-1.

Rezistența

În culturile de celule

În cultura de celule au fost selectate variante HIV-1 cu sensibilitate redusă la lenacapavir. Selecțiile de rezistență *in vitro* cu lenacapavir au identificat 7 mutații în CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S și T107N individual sau în combinație dublă. Sensibilitatea fenotipică la lenacapavir a fost redusă de 4 până la >3,226 de ori, comparativ cu virusul WT. Variantele HIV-1 cu o reducere de >10 ori a sensibilității la lenacapavir în comparație cu virusul WT au prezentat o capacitate de replicare redusă în limfocitele T CD4+ și macrofagele umane primare (0,03 – 28% și, respectiv, 1,9 – 72% din virusul WT).

În GS-US-200-4625 („CAPELLA”), 39% (28/72) dintre participanții supuși anterior unui tratament intens au îndeplinit criteriile pentru analizele de rezistență până în Săptămâna 156 (ARN HIV-1 ≥50 copii/ml la eșecul virusologic confirmat [răspunsul virusologic suboptimal în Săptămâna 4, recădere virusologică sau viremie la ultima vizită]) și au fost analizați pentru apariția mutației asociate cu lenacapavir. Mutații ale capsidei asociate cu lenacapavir au fost găsite la 19,0% (n = 14) dintre participanți. Mutația M66I CA a fost observată la 8,3% (n = 6) dintre participanți, singură sau în combinație cu alte mutații ale capsidei asociate cu Sunlenca, inclusiv Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T și T107T/A/C. Patru participanți au prezentat apariția Q67H + K70R în CA cu sau fără A105T și/sau T107N. Un participant a prezentat apariția K70N + N74K + T107N, un participant

a prezentat apariția doar a N74D, un participant a prezentat apariția doar a Q67Q/H și un participant a prezentat apariția Q67K + K70H. Opt participanți cu eșec virusologic au prezentat substituții de rezistență la componentele RTFO.

Analizele fenotipice au indicat că modelele de mutații M66I și Q67K + K70H au fost asociate cu o scădere a sensibilității la lenacapavir de 234 de ori (mediană) și, respectiv, de 167 de ori, în comparație cu WT. Modelul de rezistență la Q67H + K70R + A105T sau T107N a fost asociat cu o scădere medie de 195 de ori a sensibilității la lenacapavir în comparație cu WT, iar rezistența doar la Q67H + K70R a fost asociată cu o scădere de 15 ori a sensibilității la lenacapavir în comparație cu WT. Prezența mutațiilor K70N + N74K a fost asociată cu o scădere de 289 de ori a sensibilității la lenacapavir în comparație cu WT și mutația Q67Q/H a fost asociată cu o scădere de 5,9 ori a sensibilității lenacapavir în comparație cu WT.

Rezistența încrucișată

Activitatea antivirală *in vitro* a lenacapavirului a fost determinată împotriva unui spectru larg de mutații țintite ale HIV-1 și izolate HIV-1 derivate de la pacient, cu rezistență la cele 4 clase principale de agenți antiretrovirali (INRT, INNRT, ITCI și IP; n = 58), precum și la virusurile rezistente la inhibitorii de maturare (n = 24) și la virusurile rezistente la clasa inhibitorilor de intrare (II) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc și enfuvirtidă; n = 42). Aceste date au indicat că lenacapavirul a rămas integral activ împotriva tuturor variantelor testate, demonstrând astfel un profil de rezistență care nu se suprapune. În plus, activitatea antivirală a lenacapavirului la izolatele pacienților nu a fost afectată de prezența polimorfismelor Gag care apar în mod natural.

Efecte asupra electrocardiografei

Într-un studiu amănunțit cu design paralel al QT/QTc, lenacapavirul nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QTcF. La expunerile supraterapeutice la lenacapavir (de 9 ori mai mari decât expunerile terapeutice ale Sunlenca), creșterea medie estimată (interval de încredere superior de 90%) a intervalului QTcF a fost de 2,6 (4,8) milisecunde și nu a existat nicio asociere (p = 0,36) între valorile observate ale concentrațiilor plasmatice de lenacapavir și modificarea QTcF.

Date clinice

Eficacitatea și siguranța Sunlenca la participanți, supuși anterior unui tratament intens, cu HIV-1 rezistent la mai multe medicamente, se bazează pe datele pe o perioadă de 156 de săptămâni dintr-un studiu parțial randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, multicentric, GS-US-200-4625 („CAPELLA”).

CAPELLA a fost efectuat la 72 de participanți supuși anterior unui tratament intens pentru HIV-1 rezistent la mai multe clase. Participanții trebuiau să prezinte o încărcătură virală ≥ 400 copii/ml, rezistență documentată la cel puțin două medicamente antiretrovirale din fiecare dintre cel puțin 3 din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale (INRT, INNRT, IP și ITCI) și nu mai mult de 2 medicamente antiretrovirale complet active din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale rămase la momentul inițial din cauza rezistenței, intolerabilității, accesului la medicamente, contraindicației sau altor preocupări legate de siguranță.

Studiul a cuprins două cohorte. Participanții au fost înscriși în cohorta randomizată (Cohorta 1, n = 36) dacă au avut o scădere $< 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 în comparație cu vizita de selecție. Participanții au fost înscriși în cohorta nerandomizată (Cohorta 2, n = 36) dacă au avut o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 în comparație cu vizita de selecție sau după ce Cohorta 1 a atins dimensiunea planificată a eșantionului. Participanților li s-a administrat lenacapavir 600 mg, 600 mg și 300 mg pe cale orală în Ziua 1, Ziua 2 și, respectiv, Ziua 8, urmat de 927 mg subcutanat în Ziua 15 și 927 mg subcutanat la fiecare 6 luni ulterior (vezi pct. 5.2).

În perioada de 14 zile de monoterapie funcțională, participanții din Cohorta 1 au fost randomizați într-un raport de 2:1 într-un mod orb, pentru a primi fie lenacapavir, fie placebo, continuându-și în același

timp regimul eşuat. După perioada de monoterapie funcțională, participanții care au primit Sunlenca au continuat să utilizeze Sunlenca împreună cu un RTFO; participanții care au primit placebo în această perioadă au inițiat Sunlenca împreună cu un RTFO.

Majoritatea participanților din Cohorta 1 erau bărbați (72%), caucazieni (46%) sau de rasă negroidă (46%) și cu vârste cuprinse între 24 și 71 de ani (medie [DS]: 52 [11,2] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de 4,5 log₁₀ copii/ml (interval 2,33 - 5,40) și respectiv de 127 celule/mm³ (interval 6 - 827). Majoritatea (53%) participanților nu au avut agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eşuat.

Pentru participanții din Cohorta 2 s-au inițiat Sunlenca și un RTFO în Ziua 1.

Majoritatea participanților din Cohorta 1 erau bărbați (78%), caucazieni (36%), de rasă negroidă (31%) sau asiatici (33%) și cu vârste cuprinse între 23 și 78 de ani (medie [DS]: 48 [13,7] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de 4,5 log₁₀ copii/ml (interval 1,28 - 5,70) și respectiv de 195 celule/mm³ (interval 3 - 1 296). În Cohorta 2, 31% dintre participanți nu au avut agenți complet activi, 42% au avut 1 agent complet activ și 28% au avut 2 sau mai mulți agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eşuat.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de participanții din Cohorta 1 care au obținut o reducere $\geq 0,5$ log₁₀ copii/ml față de valoarea la momentul inițial a ARN HIV-1 la sfârșitul perioadei de monoterapie funcțională. Rezultatele analizei criteriului final principal de evaluare au demonstrat superioritatea Sunlenca în comparație cu placebo, după cum se arată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Proporția de participanți care obțin o scădere $\geq 0,5$ log₁₀ a încărcăturii virale (Cohorta 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proporția de participanți care obțin o scădere $\geq 0,5$ log ₁₀ a încărcăturii virale	87,5%	16,7%
Diferența între tratamente (Î 95%); valoarea p	70,8% (de la 34,9% la 90,0%); p < 0,0001	

Rezultatele din Săptămânile 26, 52 și 156 sunt prezentate în Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabelul 5: Rezultate privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml și < 200 copii/ml) în Săptămânile 26^a, 52^b și 156^c cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO		
	Săptămâna 26 n = 36	Săptămâna 52 n = 36	Săptămâna 156 n = 34 ^d
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	81%	83%	65% ^e
ARN HIV-1 < 200 copii/ml	89%	86%	68% ^f
ARN HIV-1 $\geq$ 50 copii/ml ^g	19%	14%	18%
ARN HIV-1 $\geq$ 200 copii/ml ^g	11%	11%	15%
Fără date virusologice în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26, Săptămâna 52 sau Săptămâna 156	0	3%	18%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^h	0	0	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive ⁱ și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml sau < 200 copii/ml	0	3%	9%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă sub tratament cu medicamentul de studiu	0	0	6%

a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Zilele 324 și 414 (inclusiv).

c Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 156 a fost cuprins între Zilele 1052 și 1142 (inclusiv).

d Doi participanți care au întrerupt studiul CAPELLA înainte de Săptămâna 156 au fost excluși din analiză.

- e Pe baza analizei lipsă = exclusă pentru imputarea valorilor lipsă, 82% (23/28) dintre participanți au avut ARN HIV-1 < 50 copii/ml în Săptămâna 156.
- f Pe baza analizei lipsă = exclusă pentru imputarea valorilor lipsă, 86% (24/28) dintre participanți au avut ARN HIV-1 < 200 copii/ml în Săptămâna 156.
- g Include participanții care au avut ≥ 50 copii/ml sau, respectiv, ≥ 200 copii/ml în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 sau Săptămâna 52; participanții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității; participanții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității și la momentul întreruperii au avut o valoare a încărcăturii virale de ≥ 50 copii/ml sau, respectiv ≥ 200 copii/ml.
- h Include participanții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din Ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare specificat.
- i Include participanții care au întrerupt din alte motive decât un EA, un deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

Tabelul 6: Rezultatele privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în funcție de covariabilele la momentul inițial în Săptămânile 26^a, 52^b și 156^c cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO		
	Săptămâna 26 n = 36	Săptămâna 52 n = 36	Săptămâna 156 n = 34
Încărcătura virală plasmatică la momentul inițial (copii/ml)			
≤ 100000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
Profil de rezistență la ITCI la momentul inițial			
Cu rezistență la ITCI	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
Fără rezistență la ITCI	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
Număr de agenți ARV complet activi în RTFO			
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)
Utilizarea DTG și/sau DRV în RTFO			
Cu DTG și DRV	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
Cu DTG, fără DRV	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
Fără DTG, cu DRV	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
Fără DTG sau DRV	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; ITCI = inhibitor al transferului catenar al integraziei;

RTFO = regim terapeutic de fond optimizat

- a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).
- b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Ziua 324 și Ziua 414 (inclusiv).
- c Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 156 a fost cuprins între Ziua 1052 și Ziua 1142 (inclusiv).

În Cohorta 1, în Săptămânile 26, 52 și 156, modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 81 de celule/mm³ (interval: -101 până la 522), 82 celule/mm³ (interval: -194 până la 467) și respectiv 157 celule/mm³ (interval: -93 până la 659).

În Cohorta 2, în Săptămânile 26, 52 și 156, 81% (29/36), 72% (26/36) și respectiv 58% (21/36) dintre participanți au obținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml și modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 98 celule/mm³ (interval: -103 până la 459), 113 celule/mm³ (interval: -128 până la 405) și respectiv 173 celule/mm³ (interval: -168 până la 455).

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sunlenca la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 la om (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la lenacapavir (ASC_{tau} , C_{max} și C_{trough}) a fost cu 29% până la 84% mai mare la participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, comparativ cu participanții fără infecție cu HIV-1, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Absorbție

Administrare pe cale orală

Lenacapavir se absoarbe în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la aproximativ 4 ore după administrarea Sunlenca. Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală de lenacapavir este scăzută (aproximativ 6 până la 10%). Lenacapavir este un substrat al gp-P.

ASC , C_{max} și T_{max} ale lenacapavirului au fost comparabile după administrarea unei mese cu conținut scăzut de grăsimi (~400 kcal, 25% grăsimi) sau cu conținut ridicat de grăsimi (~1000 kcal, 50% grăsimi) comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Lenacapavirul poate fi administrat pe cale orală indiferent de consumul de alimente.

Administrare subcutanată

Lenacapavirul este absorbit complet după administrarea subcutanată. Datorită eliberării lente de la locul administrării subcutanate, profilul de absorbție al lenacapavir administrat subcutanat este complex, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la 84 de zile după administrare.

Parametrii farmacocinetici

Expunerile simulate la starea de echilibru pentru lenacapavir după schema de administrare recomandată la participanții cu HIV supuși anterior unui tratament intens sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Parametrii farmacocinetici ai lenacapavir după administrarea pe cale orală și subcutanată

Parametru Medie (%CV) ^a	Ziua 1 și 2: 600 mg (pe cale orală), Ziua 8: 300 mg (pe cale orală), Ziua 15: 927 mg (SC)		
	Ziua 1 până în Ziua 15	Ziua 15 până la finalul lunii 6	Stare de echilibru
C_{max} (ng/ml)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
ASC_{tau} (h•ng/ml)	15600 (52,9)	250000 (66,6)	300000 (68,5)
C_{trough} (ng/ml)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = coeficient de variație; SC = subcutanat

^a Expunerile simulate utilizând analiza farmacocinetică populațională.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru pentru lenacapavir a fost de 976 litri la participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Lenacapavir se leagă în grad înalt de proteinele plasmatice (aproximativ 99,8% pe baza datelor *in vivo*).

Metabolizare

În urma administrării unei doze intravenoase unice de lenacapavir marcat radioactiv la participanții sănătoși, 76% din radioactivitatea totală a fost recuperată din materii fecale și < 1% din urină. Lenacapavir nemodificat a fost forma predominantă în plasmă (69%) și în materii fecale (33%). Metabolismul a jucat un rol mai redus în eliminarea lenacapavirului. Lenacapavirul a fost metabolizat prin oxidare, Ndealchilare, hidrogenare, hidroliza amidelor, glucuronidare, conjugare cu hexoză,

conjugare cu pentoză și conjugare cu glutation; în principal prin CYP3A și UGT1A1. Niciun metabolit circulant necombinat nu a reprezentat > 10% din expunerea plasmatică la medicament.

Eliminare

Timpul de înjumătățire median după administrarea pe cale orală și subcutanată a variat între 10 și 12 zile și, respectiv, între 8 și 12 săptămâni. Clearance-ul lenacapavirului a fost de 3,62 l/h la participanții cu infecție HIV-1 supuși anterior unui tratament intens, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Liniaritate/Non-liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice sunt neliniari și mai puțin proporționali cu doza în intervalul de doze de la 50 la 1800 mg.

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după injectarea subcutanată a unei doze unice (309 mg/ml) este proporțională cu doza în intervalul de doze de la 309 la 927 mg.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și rasă

Analizele farmacocinetice populaționale folosind date din studiile efectuate la adulți, inclusiv un număr limitat de participanți vârstnici ($n = 5$, ≥ 65 până la 78 ani), nu au identificat nici un fel de diferențe relevante din punct de vedere clinic în expunerea la lenacapavir din cauza vârstei, sexului, rasei/etniei sau greutateii.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg de lenacapavir au fost evaluați într-un studiu de fază 1 dedicat participanților cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Expunerile medii la lenacapavir (total și nelegat) au fost de 1,47 la 2,84 ori și de 2,61 la 5,03 ori mai mari pentru ASC_{inf} și, respectiv, C_{max} , la participanții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu participanții cu funcție hepatică normală. Cu toate acestea, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic pe baza răspunsului la expunerea la lenacapavir. Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg au fost evaluați într-un studiu dedicat la participanți cu insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei ≥ 15 și < 30 ml/minut). Expunerea la lenacapavir a fost crescută (84% și, respectiv, 162% pentru ASC_{inf} și, respectiv, C_{max}) la participanții cu insuficiență renală severă, comparativ cu participanții cu funcție renală normală; cu toate acestea, creșterea nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului nu au fost studiați la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la cei aflați pe dializă (vezi pct. 4.2). Deoarece lenacapavirul se leagă de proteine în proporție de aproximativ 99,8%, nu este de așteptat ca dializa să modifice expunerea la lenacapavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Lenacapavir nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Lenacavirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durată de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2 la doze de până la 300 mg/kg/doză o dată la 13 săptămâni, ceea ce a dus la expuneri de aproximativ 60 de ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pentru uz uman (DRO).

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durată de 2 ani efectuat la șobolani, sarcomul primar subcutanat indus de tratamentul cu lenacavir, asociat cu fibroză și inflamație a fost prezent la locul injectării la animalele cărora li s-a administrat o doză de 927 mg/kg, la interval de 13 săptămâni. 11/110 animale au prezentat sarcom la doza mare în cazul în care fiecare animal a avut până la 16 locuri de injectare – corespunzând unei incidențe <1% din locurile de injectare totale la toate animalele la doza mare. Concentrațiile de medicament din acumularea de la nivelul locurilor de injectare sunt greu de determinat, însă, administrată sistemic, doza de 927 mg/kg corespunde unei valori de 44 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. În ceea ce privește valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL), doza de 309 mg/kg corespunde unei valori de 25 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. Șobolanii sunt predispuși la formarea de sarcoame la locul injectării subcutanate, dar nu se poate exclude o relevanță clinică, dacă se ia în calcul durata îndelungată a depozitului de medicament la om. Nu a existat niciun neoplasm asociat cu expunerea sistemică la lenacavir la orice doză.

La descendenții femelelor de șobolan și iepure tratate cu lenacavir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor finale de evaluare a dezvoltării.

Fertilitatea masculină și feminină la șobolan nu a fost afectată de expunerile la lenacavir de până la 8 ori mai mari decât expunerea la DRO. Dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri nu a fost afectată la expuneri de până la 21 și respectiv 172 de ori mai mari decât expunerea la om, la DRO. Dezvoltarea pre și postnatală la șobolani nu a fost afectată la expuneri de până la 7 ori mai mari decât expunerea la om, la DRO.

Transferul de lenacavir de la femelele de șobolan la pui a fost observat într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, dar nu se știe dacă transferul a avut loc prin placenta sau prin lapte; prin urmare, potențialul ca lenacavirul să traverseze placenta sau să fie excretat în lapte la om nu este cunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Copovidonă
Stearat de magneziu (E572)
Poloxamer

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele de Sunlenca sunt ambalate în blistere transparente din PVC/aluminiu/carton, cu sistem de siguranță pentru copii. Blisterul este ambalat cu gel desicant de siliciu într-o pungă laminată flexibilă. Un ambalaj conține 5 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1671/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (SOLUȚIE INJECTABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 464 mg soluție injectabilă
lenacapavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu doză unică conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 463,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține macrogol (E1521) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
2 flacoane cu doză unică
2 dispozitive de acces la flacon
2 seringi
2 ace pentru injecție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1671/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (SOLUȚIE INJECTABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sunlenca 464 mg soluție injectabilă
lenacapavir
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PE SPATELE CARDULUI – exclusiv pentru profesioniștii din domeniul sănătății (SOLUȚIE INJECTABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 464 mg soluție injectabilă
lenacapavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

FLACON x 2



DISPOZITIV DE ACCES LA FLACON x 2



SERINGĂ x 2



22G, 13 mm AC PENTRU INECȚIE x 2



NOTĂ: toate componentele sunt de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru profesioniștii din domeniul sănătății
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

ATENȚIE!

- Sunt necesare **DOUĂ inecții a câte 1,5 ml** pentru a completa doza
- Este necesară utilizarea **DISPOZITIVULUI DE ACCES LA FLACON**

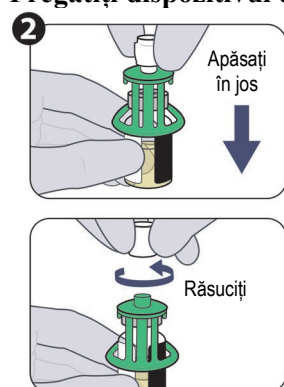
Asigurați-vă că:

- Flaconul și seringă preparată conțin o **soluție de culoare galben spre maro fără particule**
- Conținutul **nu este modificat**
- Medicamentul **nu este expirat**

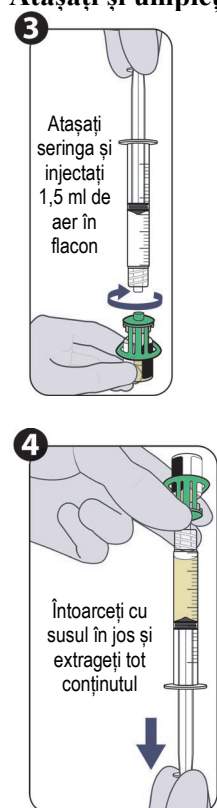
Pregătiți flaconul



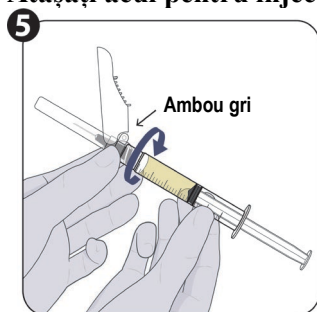
Pregătiți dispozitivul de acces la flacon



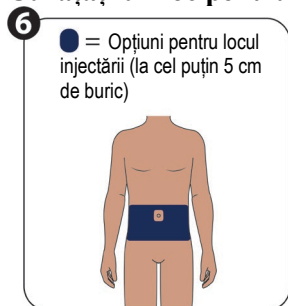
Atașați și umpleți seringă



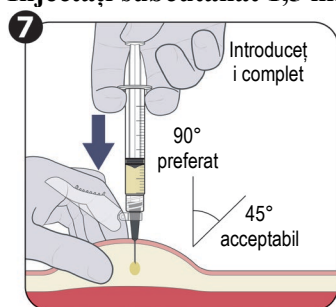
Ataşați acul pentru injecție de 22G la seringă, eliminați bulele de aer și umpleți cu 1,5 ml



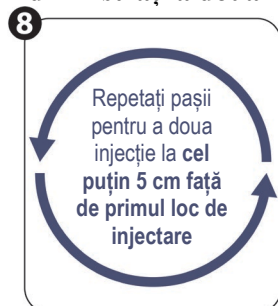
Curățați un loc pentru injecție pe abdomenul pacientului



Injectați subcutanat 1,5 ml de Sunlenca



Administrați a doua injecție



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE ȘI PUNGĂ (COMPRIMAT FILMAT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 300 mg comprimate filmate
lenacapavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat **filmă**t conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

5 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Rupeți sau folosiți foarfeca pentru a tăia la linia punctată. **[Numai punga]**

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1671/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sunlenca [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN
[Numai ambalajul secundar]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER (ambalaj blister cu 5 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunlenca 300 mg comprimate filmate
lenacapavir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Ziua 1 Luați două comprimate
Data:.....
Ziua 2 Luați două comprimate
Data:.....
Ziua 8 Luați un comprimat
Data:.....

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Sunlenca 464 mg soluție injectabilă lenacapavir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sunlenca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sunlenca
3. Cum se administrează Sunlenca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sunlenca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sunlenca și pentru ce se utilizează

Sunlenca conține substanța activă lenacapavir. Acesta este un medicament antiretroviral cunoscut sub numele de inhibitor al capsidei.

Sunlenca este un medicament cu acțiune prelungită și **este utilizat în combinație cu alte medicamente antiretrovirale** pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV), virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Este utilizat pentru tratarea infecției cu HIV la adulții cu opțiuni de tratament limitate (de exemplu, atunci când alte medicamente antiretrovirale nu sunt suficient de eficiente sau nu sunt adecvate).

Tratamentul cu Sunlenca, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru ajută la funcționarea sistemului imunitar (apărarea naturală a organismului) și reduce riscul de apariție a bolilor asociate cu infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sunlenca

Nu primiți Sunlenca

- Dacă sunteți alergic(ă) la lenacapavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- Dacă luați oricare din aceste medicamente:
 - **rifampicină**, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
 - **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ **Nu primiți Sunlenca și spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sunlenca, adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă ați avut vreodată o boală severă de ficat sau dacă testele au arătat probleme cu ficatul dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră va analiza cu atenție dacă este cazul să vă trateze cu Sunlenca.

În timp ce utilizați Sunlenca

După ce începeți să utilizați Sunlenca, fiți atent(ă) la următoarele:

- **Semne de inflamație sau infecție.**

→ **Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Pentru mai multe informații, vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile*.

- **Reacții la locul de injectare al Sunlenca.**

→ O masă întărită sau o umflătură întărită poate apărea la locul de injectare. În anumite cazuri, asemenea umflături au persistat mai mult de un an și este posibil să nu dispară. Dacă nu a dispărut până la data următoarei injecții, semnalați medicului dumneavoastră. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*.

Întâlnirile regulate sunt important

Este important să **vă prezentați la întâlnirile planificate** pentru a vi se face injecția cu Sunlenca, pentru a vă ține sub control infecția HIV și pentru a împiedica boala să se agraveze. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul. Dacă primiți cu întârziere injecția cu Sunlenca sau dacă întrerupeți administrarea Sunlenca, trebuie să luați alte medicamente pentru a trata infecția HIV și pentru a reduce riscul de a dezvolta o rezistență virală.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Sunlenca la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă studiată, așadar nu se cunoaște cât de sigur și eficient este acest medicament pentru această grupă de vârstă.

Sunlenca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Sunlenca poate interacționa cu alte medicamente. Acest lucru poate împiedica Sunlenca sau alte medicamente administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Sunlenca:

- **rifampicină**, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
- **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **sunătoare (*Hypericum perforatum*)**, o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, **nu primiți o injecție cu Sunlenca și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Spuneți medicului dumneavoastră în special dacă luați:

- antibiotice care conțin:
 - rifabutină
- anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor (crize), care conțin:
 - oxcarbazepină sau fenobarbital
- medicamente utilizate pentru a tratarea infecției cu HIV, care conțin:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau etravirină
- medicamente utilizate pentru tratarea migrenei, care conțin:
 - dihidroergotamină sau ergotamină
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare, care conțin:
 - sildenafil sau tadalafil
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței, care conțin:
 - vardenafil
- corticosteroizi (cunoscuți și ca „steroizi”) luați pe gură sau administrați prin injecție, utilizați pentru tratarea alergiilor, bolilor inflamatorii intestinale și a altor boli diferite care implică inflamații în corpul dumneavoastră, care conțin:
 - dexametazonă sau hidrocortizon/cortizon
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului, care conțin:
 - lovastatină sau simvastatină
- antiaritmice utilizate pentru tratarea problemelor cardiace, care conțin:
 - digoxin
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să dormiți, care conțin:
 - midazolam sau triazolam.
- anticoagulante utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, care conțin:
 - rivaroxaban, dabigatran sau edoxaban

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente** sau dacă începeți să luați oricare dintre aceste medicamente în timpul tratamentului cu Sunlenca. Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sunlenca este un medicament cu acțiune prelungită. Dacă, după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră, decideți să vă opriți tratamentul sau să începeți altul, ar trebui să știți că nivelurile scăzute de lenacapavir (substanța activă din Sunlenca) pot rămâne în sistemul dumneavoastră timp de multe luni după ultima injecție. Aceste niveluri scăzute nu ar trebui să afecteze alte medicamente antiretrovirale pe care le luați ulterior pentru a vă trata infecția cu HIV. Cu toate acestea, alte medicamente pot fi afectate de nivelurile scăzute de lenacapavir din sistemul dumneavoastră dacă le luați în decurs de 9 luni de la ultima injecție cu Sunlenca. Verificați cu medicul dumneavoastră dacă aceste medicamente sunt sigure pentru dumneavoastră după ce opriți tratamentul cu Sunlenca.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Ca măsură de precauție, evitați să utilizați Sunlenca în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune contrariul.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Sunlenca să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sunlenca conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Sunlenca

Sunlenca este **utilizat în combinație cu alte medicamente antiretrovirale** pentru a trata infecția cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce alte medicamente trebuie să luați pentru a vă trata infecția cu HIV și când trebuie să le luați.

Tratamentul dumneavoastră cu Sunlenca începe cu comprimate pe care le luați pe cale orală, apoi continuă cu injecții administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, după cum se descrie mai jos.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua comprimatele. Vi se va comunica când să începeți administrarea comprimatelor și când este programată întâlnirea pentru primele injecții.

Ziua 1 de tratament:

- Două comprimate luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Ziua 2 de tratament:

- Două comprimate luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Ziua 8 de tratament:

- Un comprimat luat pe cale orală. Acesta poate fi luat cu sau fără alimente.

Ziua 15 de tratament:

- Două injecții în abdomen (burtă), făcute în același timp de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

La fiecare 6 luni:

- Două injecții în abdomen, făcute în același timp de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

Dacă vi se administrează prea multă injecție cu Sunlenca

Medicul dumneavoastră sau o asistentă vă va administra acest medicament, așa că este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă sunteți îngrijorat(ă), spuneți medicului sau unei asistente medicale.

Dacă omiteți o injecție cu Sunlenca

- Este important să **participați la întâlnirile planificate la fiecare 6 luni** pentru a primi injecțiile cu Sunlenca. Acest lucru vă va ajuta să vă controlați infecția cu HIV și să împiedicați agravarea bolii.
- Dacă credeți că nu vă veți putea prezenta la programarea pentru injecții, sunați-vă medicul cât mai curând posibil pentru a discuta despre opțiunile de tratament pentru dumneavoastră.

Dacă omiteți sau vomați comprimatele, consultați prospectul pentru comprimatele de Sunlenca.

Dacă încetați să luați Sunlenca

Nu încetați să utilizați Sunlenca fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Continuați să primiți injecții cu Sunlenca atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Oprirea administrării Sunlenca poate afecta grav acțiunea tratamentelor viitoare pentru HIV.

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să întrerupeți administrarea injecțiilor cu Sunlenca.**

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile: adresați-vă imediat medicului

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germenii oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ Dacă observați aceste simptome sau orice simptome de inflamație sau infecție, **adresați-vă imediat medicului.**

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- **Reacții la injecția cu Sunlenca.**
Simptomele pot include:
 - durere și disconfort
 - o masă întărită sau o umflătură întărită, la locul de injecție, care necesită o perioadă mai lungă de timp să dispară decât alte reacții sau care este posibil să nu dispară
 - reacție inflamatorie, cum sunt roșeața, mâncărimea și umflarea
 - rană deschisă pe piele

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Senzație de rău (greață)**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sunlenca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a-l proteja împotriva luminii.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sunlenca

Substanța activă este lenacapavir. Fiecare flacon de unică folosință conține lenacapavir 4643,5 mg.

Celelalte componente sunt

Macrogol (E1521), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Sunlenca și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă de Sunlenca (injecția) este o soluție injectabilă limpede, de culoare galben spre maro, fără particule vizibile. Sunlenca se prezintă în două flacoane din sticlă, fiecare conținând 1,5 ml de soluție injectabilă. Aceste flacoane sunt incluse într-un kit de administrare care conține, de asemenea, 2 dispozitive de acces la flacon (un dispozitiv care va permite medicului dumneavoastră sau unei asistente să extragă Sunlenca din flacon), 2 seringi de unică folosință și 2 ace pentru injecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare-Sunlenca 464 mg soluție injectabilă

Ambalajul primit de dumneavoastră conține

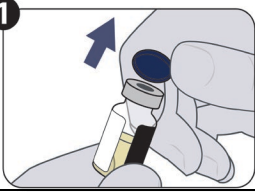
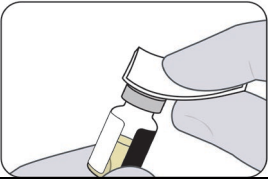
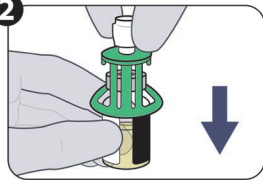
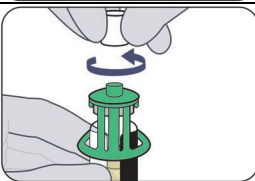
2 x flacoane	
2 x dispozitive de acces la flacon	
2 x seringi	
2 x ace pentru injecție de 22G, 13 mm	

Toate componentele sunt de unică folosință.

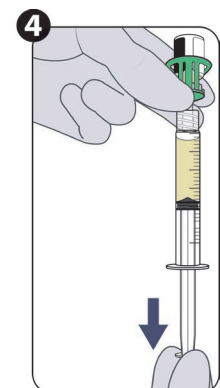
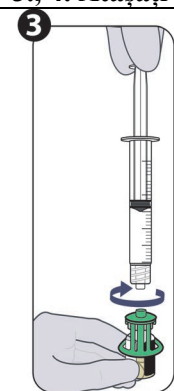
O doză completă necesită **două injecții de 1,5 ml**. Este necesară utilizarea **dispozitivului de acces la flacon**.

Asigurați-vă că:

- Flaconul și seringă preparată conțin o **soluție de culoare galben spre maro fără particule**
- Conținutul **nu este modificat**
- Medicamentul **nu este expirat**

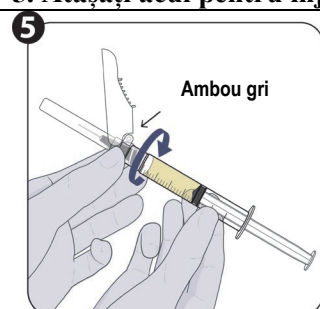
1. Pregătiți flaconul	
	Scoateți capacul.
	Curățați dopul flaconului cu un șervețel cu alcool.
2. Pregătiți dispozitivul de acces la flacon	
	Împingeți în jos.
	Răsuciți.

3., 4. Atașați și umpleți seringă

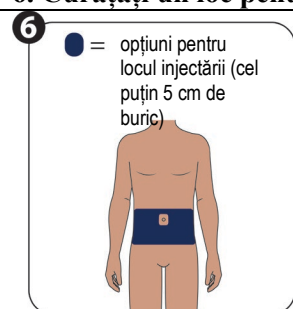


- Atașați seringă și injectați 1,5 ml de aer în flacon.
- Întoarceți cu susul în jos și extrageți tot conținutul.

5. Atașați acul pentru injecție de 22G la seringă, eliminați bulele de aer și umpleți cu 1,5 ml

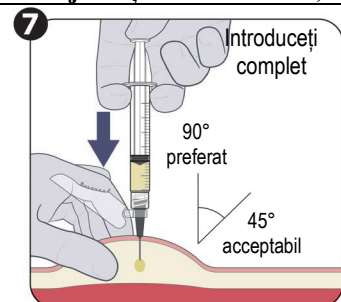


6. Curățați un loc pentru injecție pe abdomenul pacientului



Opțiuni pentru locul injectării (la cel puțin 5 cm de buric)

7. Injectați subcutanat 1,5 ml de Sunlenca



8. Administrați a doua injecție

8



Prospect: Informații pentru pacient

Sunlenca 300 mg comprimate filmate lenacapavir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sunlenca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sunlenca
3. Cum să luați Sunlenca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sunlenca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sunlenca și pentru ce se utilizează

Sunlenca conține substanța activă lenacapavir. Acesta este un medicament antiretroviral cunoscut sub numele de inhibitor al capsidei.

Sunlenca **este utilizat în combinație cu alte medicamente antiretrovirale** pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV), virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Este utilizat pentru tratarea infecției cu HIV la adulții cu opțiuni de tratament limitate (de exemplu, atunci când alte medicamente antiretrovirale nu sunt suficient de eficiente sau nu sunt adecvate).

Tratamentul cu Sunlenca, în asociere cu alte antiretrovirale, reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru ajută funcționarea sistemului imunitar (apărarea naturală a organismului) și reduce riscul de apariție a bolilor asociate cu infecția cu HIV.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați comprimatele de Sunlenca înainte să vi se administreze injecțiile cu Sunlenca pentru prima dată.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sunlenca

Nu luați Sunlenca

- Dacă sunteți alergic(ă) la lenacapavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

- Dacă luați oricare din aceste medicamente:
 - **rifampicină** utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
 - **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ Nu luați Sunlenca și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Sunlenca adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă ați avut vreodată o boală severă de ficat sau dacă testele au arătat probleme cu ficatul dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră va analiza cu atenție dacă este cazul să vă trateze cu Sunlenca.

În timp ce utilizați Sunlenca

După ce începeți să luați Sunlenca, fiți atent(ă) la următoarele:

- **Semne de inflamație sau infecție.**
- Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile*.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Sunlenca la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă studiată, așadar nu se cunoaște cât de sigur și eficient este acest medicament pentru această grupă de vârstă.

Sunlenca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Sunlenca poate interacționa cu alte medicamente. Acest lucru poate împiedica Sunlenca sau alte medicamente administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Sunlenca:

- **rifampicină** (utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
- **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și anxietății

→ Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, **nu luați Sunlenca și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Spuneți medicului dumneavoastră în special dacă luați:

- antibiotice care conțin:
 - rifabutină
- anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor (crize), care conțin:
 - oxcarbazepină sau fenobarbital

- medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV, care conțin:
 - atazanavir/cobicistat, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau etravirină
- medicamente utilizate pentru tratarea migrenei, care conțin:
 - dihidroergotamină sau ergotamină
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și hipertensiunii pulmonare, care conțin:
 - sildenafil sau tadalafil
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței, care conțin:
 - vardenafil
- corticosteroizi (cunoscuți și ca „steroizi”) luați pe gură sau administrați prin injecție, utilizați pentru tratarea alergiilor, bolilor inflamatorii intestinale și a altor boli diferite care implică inflamații în corpul dumneavoastră, care conțin:
 - dexametazonă sau hidroclortison/cortison
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului, care conțin:
 - lovastatină sau simvastatină
- antiaritmice utilizate pentru tratarea problemelor cardiace, care conțin:
 - digoxin
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să dormiți, care conțin:
 - midazolam sau triazolam.
- anticoagulante utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, care conțin:
 - rivaroxaban, dabigatran sau edoxaban

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente** sau dacă începeți să luați oricare dintre aceste medicamente în timpul tratamentului cu Sunlenca. Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Ca măsură de precauție, evitați să utilizați Sunlenca în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune contrariul.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Sunlenca să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sunlenca conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Sunlenca

Sunlenca este **utilizat în combinație cu alte medicamente antiretrovirale** pentru a trata infecția cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce alte medicamente trebuie să luați pentru a vă trata infecția cu HIV și când trebuie să le luați.

Tratamentul dumneavoastră cu Sunlenca începe cu comprimate pe care le luați pe cale orală, apoi continuă cu injecții administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, după cum se descrie mai jos.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua comprimatele. Vi se va comunica când să începeți administrarea comprimatelor și când este programată întâlnirea pentru primele injecții.

Ziua 1 de tratament:

- Două comprimate luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Ziua 2 de tratament:

- Două comprimate luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Ziua 8 de tratament:

- Un comprimat luat pe cale orală. Acesta poate fi luat cu sau fără alimente.

Ziua 15 de tratament:

- Două injecții în abdomen (burtă), făcute în același timp de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

La fiecare 6 luni:

- Două injecții în abdomen, făcute în același timp de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

Dacă luați mai mult Sunlenca decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Sunlenca, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).

Este important să nu omiteți nicio doză de Sunlenca comprimate.

Dacă uitați să vă luați comprimatele, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă prezentați vărsături în decurs de 3 ore după ce ați luat comprimatele de Sunlenca, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și luați alte două comprimate. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 3 ore după ce ați luat Sunlenca nu trebuie să luați alte comprimate până la următoarele comprimate programate sau până la următoarea injecție programată.

Dacă omiteți o injecție cu Sunlenca

- Este important să participați la **întâlnirile planificate la fiecare 6 luni** pentru a primi injecțiile cu Sunlenca. Acest lucru vă va ajuta să vă controlați infecția cu HIV și să împiedicați agravarea bolii.
- Dacă credeți că nu vă veți putea prezenta la programarea pentru injecții, sunați-vă medicul cât mai curând posibil pentru a discuta despre opțiunile de tratament pentru dumneavoastră.

Nu încetați să luați Sunlenca

Nu încetați să luați comprimatele de Sunlenca fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Sunlenca poate afecta grav acțiunea tratamentelor viitoare pentru HIV.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile: adresați-vă imediat medicului

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ Dacă observați aceste simptome sau orice simptome de inflamație sau infecție, **adresați-vă imediat medicului.**

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Senzație de rău** (greață)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sunlenca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sunlenca

Substanța activă este lenacapavir. Fiecare comprimat conține lenacapavir sodic, echivalent cu lenacapavir 300 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului

Manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), copovidonă, stearat de magneziu (E572), poloxamer (vezi pct. 2, *Sunlenca conține sodiu*).

Film

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Sunlenca și conținutul ambalajului

Sunlenca comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare bej, în formă de capsulă, având „GSI” gravat pe o parte și „62L” pe cealaltă parte. Sunlenca este furnizat într-un blister cu 5 comprimate, înconjurat de un card pentru blister. Blisterul se află într-o pungă din folie. Punga din folie conține un gel desicant de siliciu care trebuie păstrat în punga din folie pentru a vă proteja comprimatele. Gelul desicant de siliciu este conținut într-un plic separat sau într-un recipient separat și nu trebuie înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.