

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena enoodmerna viala vsebuje natrijev lenakapavir, ki ustreza 463,5 mg lenakapavirja v 1,5 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, rumena do rjava raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Sunlenca injekcija je v kombinaciji z drugim(i) protiretrovirusnim(i) zdravilom(i) indicirano za zdravljenje odraslih, okuženih s HIV-1, odpornim proti več zdravilom, za katere sicer ni mogoče izdelati supresivnega protivirusnega režima (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Vsako injekcijo mora dati zdravstveni delavec.

Pred začetkom zdravljenja z lenakapavirjem mora zdravstveni delavec skrbno izbrati bolnike, ki se strinjajo z zahtevanim razporedom injiciranja, in bolnike obvestiti o pomenu upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, ki pomagajo ohranjati virusno supresijo in zmanjšati tveganje za virusni povratni odziv in morebiten razvoj odpornosti, povezane z izpuščenimi odmerki. Zdravstveni delavec mora bolnike obvestiti tudi o pomenu upoštevanja optimiziranega osnovnega režima (OBR – Optimised Background Regimen), da se dodatno zmanjša tveganje za virusni povratni odziv in morebitni razvoj odpornosti.

Ob prenehanju jemanja zdravila Sunlenca je bistveno, da se sprejme alternativni, popolnoma supresivni protiretrovirusni režim, kjer je le mogoče, najpozneje 28 tednov po zadnji injekciji zdravila Sunlenca (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

#### *Uvedba*

Na 1. dan in 2. dan zdravljenja je priporočeni odmerek zdravila Sunlenca 600 mg na dan peroralno. Na 8. dan zdravljenja je priporočeni odmerek 300 mg peroralno. Nato je na 15. dan zdravljenja priporočeni odmerek 927 mg, ki se daje v obliki subkutane injekcije.

Peroralne tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sunlenca tablete).

#### *Vzdrževanje*

Priporočeni odmerek je 927 mg zdravila Sunlenca v obliki subkutane injekcije enkrat vsakih 6 mesecev (26 tednov) od datuma zadnje injekcije (+/- 2 tedna).

#### **Preglednica 1: Priporočeni režim zdravljenja za zdravilo Sunlenca: načrt uvedbe in vzdrževalnega odmerjanja**

| <b>Čas zdravljenja</b>                                      | <b>Odmerek zdravila Sunlenca: uvedba</b>                        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1. dan                                                      | 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)                           |
| 2. dan                                                      | 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)                           |
| 8. dan                                                      | 300 mg peroralno (1 × 300 mg tableta)                           |
| 15. dan                                                     | 927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekciji <sup>a</sup> ) |
|                                                             | <b>Odmerek zdravila Sunlenca: vzdrževanje</b>                   |
| Vsakih 6 mesecev<br>(26 tednov) <sup>b</sup><br>+/- 2 tedna | 927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekciji <sup>a</sup> ) |

a Dve injekciji, v različni mesti v trebuh.

b Od datuma zadnje injekcije.

#### *Izpuščeni odmerek*

Če je med vzdrževalnim obdobjem od zadnje injekcije preteklo več kot 28 tednov in če je nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Sunlenca klinično primerno, je treba režim znova začeti od 1. dneva (glejte preglednico 1).

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Odmerka zdravila Sunlenca pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

##### *Ledvična okvara*

Odmerka zdravila Sunlenca pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min) ni treba prilagoditi. Zdravila Sunlenca niso preučili pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (vrednost CrCl < 15 ml/min ali na nadomestni ledvični terapiji) (glejte poglavje 5.2), zato je treba pri teh bolnikih zdravilo Sunlenca uporabljati previdno.

##### *Jetrna okvara*

Odmerka zdravila Sunlenca pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni treba prilagoditi. Zdravila Sunlenca niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo Sunlenca pri teh bolnikih uporabljati previdno.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sunlenca pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Zdravilo Sunlenca injekcije sme dati samo zdravstveni delavec, in sicer subkutano v trebuh (dve injekciji, v različni mesti) (glejte poglavje 6.6). Injekcije zdravila Sunlenca se NE smejo dajati intradermalno (glejte poglavje 4.4). Za navodila glede priprave in dajanja glejte 'Navodila za uporabo'.

v navodilu za uporabo. 'Navodila za uporabo' so na voljo tudi v obliki kartice v kompletu za injiciranje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot so:

- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Nevarnost odpornosti po prenehanju zdravljenja

Ob prenehanju uporabe zdravila Sunlenca je za zmanjšanje tveganja za razvoj virusne odpornosti bistveno, da se sprejme alternativni, popolnoma supresivni protiretrovirusni režim, kjer je le mogoče, najpozneje 28 tednov po zadnji injekciji zdravila Sunlenca.

Če se sumi na virološki neuspeh, je treba sprejeti nadomestno shemo, kjer je le mogoče.

#### Uporaba drugih zdravil po prenehanju uporabe lenakapavirja

Ob prenehanju uporabe zdravila Sunlenca lahko rezidualne koncentracije lenakapavirja dlje časa ostanejo v sistemskem obtoku bolnikov. Te koncentracije lahko vplivajo na izpostavljenost drugim zdravilom (tj. občutljivim substratom CYP3A), ki se uvedejo v roku 9 mesecev od zadnjega subkutanega odmerka zdravila Sunlenca (glejte poglavje 4.5). Ne pričakuje se, da bi te koncentracije vplivale na izpostavljenosti drugim protiretrovirusnim učinkovinam, ki se uvedejo po prekinitvi uporabe zdravila Sunlenca.

#### Vnetni sindrom Imunske Obnove

Pri bolnikih z virusom HIV s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – Combination Antiretroviral Therapy) lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Relevantni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

#### Reakcije na mestu injiciranja

##### *Reakcije na mestu injiciranja pri nepravilnem dajanju*

Nepravilno dajanje (intradermalno injiciranje) je povezano z resnimi reakcijami na mestu injiciranja, vključno z nekrozo in razjedo. Injekcije zdravila Sunlenca se smejo dajati samo subkutano (glejte poglavje 4.2).

##### *Vozliči in zatrdline na mestu injiciranja, ki počasi izzvenijo ali pa ne izzvenijo*

Uporaba zdravila Sunlenca lahko povzroči lokalne reakcije na mestu injiciranja, vključno z vozliči in zatrdlinami. Zdravstveni delavec mora bolnike obvestiti, da lahko vozliči in zatrdline na mestu injiciranja izzvenijo pozneje kot druge reakcije na mestu injiciranja ali pa ne izzvenijo. V študiji

CAPELLA (glejte poglavje 5.1) vozliči, povezani s prvimi injiciranjmi zdravila Sunlenca, po medianem času spremljanja 554 dni niso izzveneli pri 10 % preizkušancev, medtem ko so vse zatrdline izzvenele ali pa morda ne (glejte poglavje 4.8). Mehanizem, ki je povzročil vztrajanje vozličev na mestu injiciranja pri nekaterih preizkušancih, ni popolnoma jasen, vendar je znan. Lahko bi bil povezan s prisotnostjo podkožnega depoja zdravila in s tem povezanega odziva na tujek na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja, ki ne izzvenijo, je treba klinično spremljati.

#### Oportunistične okužbe

Bolnike je treba obvestiti o tem, da zdravilo Sunlenca ali katera koli protiretrovirusna terapija okužbe HIV ne ozdravi in da se lahko pri njih še vedno razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti zaradi okužbe s HIV. Bolnike mora zato natančno spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov z boleznimi, povezanimi s HIV.

#### Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba z zdravili, ki so zmerni induktorji CYP3A in P-gp (npr. efavirenz), se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 (tj. vse 3 poti uporabe), kot je atazanavir/kobicistat, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko lenakapavirja

Lenakapavir je substrat CYP3A, P-gp in UGT1A1. Močni induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot je rifampicin, lahko močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti, zato je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zmerni induktorji CYP3A in P-gp, kot je efavirenz, lahko prav tako močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 skupaj (tj. vse 3 poti uporabe), kot je atazanavir/kobicistat, lahko močno povečajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A4 sami (npr. vorikonazol) ali močni zaviralci CYP3A4 in P-gp skupaj (npr. kobicistat) ne povzročijo klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lenakapavirju.

#### Učinki lenakapavirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Lenakapavir je zmeren zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp. Pri sočasnem dajanju zdravila Sunlenca z občutljivim substratom CYP3A in/ali P-gp z ozkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost. Lenakapavir ni klinično pomemben zaviralec BCRP in ne zavira OATP.

### **Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Sunlenca in drugimi zdravili**

| Učinkovine po terapevtskih področjih                   | Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub> | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca     |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijAMI</b> |                                                                    |                                                            |
| rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg enkrat na dan)     | lenakapavir:<br>AUC: ↓84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓55 %             | Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                    | Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                     | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| rifabutin                                                               | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje rifabutina lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                                                                  | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).                                                             |
| <b>ANTI-KONVULZIVI</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| karbamazepin<br>fenitoin                                                | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina z lenakapavirjem lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. | Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).                                                         |
| okskarbazepin<br>fenobarbital                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).<br><br>Razmisliti je treba o alternativnih antikonvulzivih. |
| <b>PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )                            | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje šentjanževke lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                                                                | Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).                                                         |
| <b>PROTIRETROVIRUSNE UČINKOVINE</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| atazanavir/kobicistat <sup>b,d,e</sup><br>(300 mg/150 mg enkrat na dan) | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                                             | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).                                                             |
| efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg enkrat na dan)                       | lenakapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                    |
| etravirin<br>nevirapin<br>tipranavir/ritonavir                          | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje etravirina, nevirapina ali tipranavirja/ritonavirja lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                         |                                                                                                                    |
| kobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg enkrat na dan)                      | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                                             | Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.                                                                    |
| darunavir/kobicistat <sup>b,d,h</sup><br>(800 mg/150 mg enkrat na dan)  | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |
| ritonavir                                                               | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje ritonavirja lahko poveča koncentracije lenakapavirja v plazmi.                                                                                                                                       |                                                                                                                    |
| tenofovirafenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg)                              | tenofovirafenamid:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>tenofovir <sup>k</sup> :<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                                                                                                             | Prilagoditev odmerka tenofovirafenamida ni potrebna.                                                               |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                                      | Učinki na koncentracije.<br>Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                                    | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DERIVATI ERGOTA</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| dihidroergotamin<br>ergotamin                                                             | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.                                                                                                                                                                                            | Pri sočasnem dajanju dihidroergotamina ali ergotamina z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| sildenafil<br>tadalafil<br>vardenafil                                                     | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracija zaviralcev PDE-5 v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem poveča.                                                                                                                                                                                         | Uporaba zaviralcev PDE-5 za pljučno arterijsko hipertenzijo: sočasno dajanje s tadalafilom se ne priporoča.<br><br>Uporaba zaviralcev PDE-5 za erektilno disfunkcijo:<br>Sildenafil: priporoča se začetni odmerek 25 mg.<br>Vardenafil: največ 5 mg v 24-urnem obdobju.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>za uporabo po potrebi: največ 10 mg vsakih 72 ur;</li> <li>za uporabo enkrat na dan: odmerek ne sme preseči 2,5 mg.</li> </ul>                   |
| <b>KORTIKOSTEROIDI (sistemi)</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| kortizon/hidrokortizon<br>deksametazon                                                    | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije kortikosteroidov v plazmi povečajo.<br><br>Pri sočasnem jemanju s sistemskim deksametazonom se lahko koncentracije lenakapavirja v plazmi zmanjšajo, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. | Sočasno dajanje zdravila Sunlenca s kortikosteroidi, katerih izpostavljenost zaviralci CYP3A močno povečajo, lahko poveča tveganje za Cushingov sindrom in zavrtje delovanja nadledvičnih žlez.<br>Uvede se z najmanjšim začetnim odmerkom, ki se ob spremljanju varnosti previdno titrira.<br><br>Pri sočasnem dajanju sistema deksametazona z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Razmisliti je treba o alternativnih kortikosteroidih. |
| <b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| lovastatin<br>simvastatin                                                                 | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.                                                                                                                                                                                            | Lovastatin in simvastatin se uvedeta z najmanjšim začetnim odmerkom, ki se ob spremljanju varnosti previdno titrira (npr. miopatija).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| atorvastatin                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Prilagoditev odmerka atorvastatina ni potrebna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (enkratni odmerek 2 mg; sočasno ali 3 dni po lenakapavirju) | pitavastatin:<br>AUC:↔<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prilagoditev odmerka pitavastatina in rosuvastatina ni potrebna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (enkratni odmerek 5 mg)                                     | rosuvastatin:<br>AUC:↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> :↑ 57 %                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                                                             | Učinki na koncentracije.<br>Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                                             | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIARITMIKI</b>                                                                                              |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| digoksin                                                                                                         | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije digoksina v plazmi povečajo.                       | Potrebna je previdnost in priporoča se spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.                                                                                                                                     |
| <b>SEDATIVI/HIPNOTIKI</b>                                                                                        |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| midazolam <sup>d,i,n</sup> (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; sočasno dajanje)                                 | midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %                  | Pri sočasnem dajanju midazolama ali triazolama z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost.                                                                                                                                 |
| midazolam <sup>d,i,n</sup> (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno;1 dan po lenakapavirju)                           | midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 %                 |                                                                                                                                                                                                                             |
| triazolam                                                                                                        | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije triazolama v plazmi povečajo.                      |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTIKOAGULANTI</b>                                                                                            |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| direktni peroralni antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)<br>rivaroksaban<br>dabigatran<br>edoksaban | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem se lahko koncentracija DOAC v plazmi poveča.                              | Zaradi možnega tveganja krvavitve bo morda treba odmerek DOAC prilagoditi. Za več informacij o uporabi v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A in/ali zaviralci P-gp glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za DOAC. |
| <b>ANTIMIKOTIKI</b>                                                                                              |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| vorikonazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg dvakrat na dan/200 mg dvakrat na dan)                                     | lenakapavir:<br>AUC:↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                 | Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.                                                                                                                                                                             |
| itrakonazol<br>ketokonazol                                                                                       | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem dajanju z itrakonazolom ali ketokonazolom se lahko koncentracija lenakapavirja v plazmi poveča.    |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTAGONISTI RECEPTORJA H2</b>                                                                                 |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg enkrat na dan, 2 uri pred lenakapavirjem)                                        | famotidin:<br>AUC:↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                                   | Prilagoditev odmerka famotidina ni potrebna.                                                                                                                                                                                |
| <b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>                                                                                   |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| etinilestradiol<br>progestini                                                                                    | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije etinilestradiola in progestinov v plazmi povečajo. | Prilagoditev odmerka etinilestradiola in progestinov ni potrebna.                                                                                                                                                           |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                         | Učinki na koncentracije.<br>Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                         | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca              |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>HORMONI ZA POTRJEVANJE SPOLA</b>                          |                                                                                                                               |                                                                     |
| 17β-estradiol<br>antiandrogeni<br>progestogen<br>testosteron | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije teh zdravil v plazmi povečajo. | Prilagoditev odmerka teh hormonov za potrjevanje spola ni potrebna. |

- a Na tešče.
- b Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 300 mg, uporabljenega peroralno.
- c Ocenjen kot močan induktor CYP3A in induktor P-gp in UGT.
- d Po jedi.
- e Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec UGT1A1 in P-gp.
- f Ocenjen kot zmeren induktor CYP3A in induktor P-gp.
- g Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp.
- h Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec in induktor P-gp.
- i Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 600 mg, ki mu je sledil 2-dnevni polnilni režim 600 mg dvakrat na dan; z vsakim sočasno danim zdravilom so dali enkratno 600-mg odmerko lenakapavirja.
- j Ocenjen kot substrat P-gp.
- k Tenofoviralfenamid se *in vivo* pretvori v tenofovir.
- l Ocenjen kot substrat OATP.
- m Ocenjen kot substrat BCRP.
- n Ocenjen kot substrat CYP3A.
- o Glavni aktivni presnovek midazolama.
- p Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A.
- q To študijo so izvedli z enodnevni polnilnim odmerkom vorikonazola 400 mg dvakrat na dan, ki mu je sledil vzdrževalni odmerko 200 mg dvakrat na dan.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi lenakapavirja pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se je uporabi zdravila Sunlenca med nosečnostjo bolje izogibati, razen če klinično stanje žensk zahteva zdravljenje z zdravilom Sunlenca.

##### Dojenje

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Ni znano, ali se lenakapavir izloča v materino mleko. Po dajanju podganam med nosečnostjo in laktacijo so lenakapavir v nizkih ravneh odkrili v plazmi sesnih podganjih mladičev, brez učinka na sesne mladiče.

##### Plodnost

Podatkov o učinkih lenakapavirja na plodnost pri moških ali ženskah ni. Študije na živalih kažejo, da lenakapavir nima učinka na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se, da zdravilo Sunlenca nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri intenzivno predhodno zdravljenih odraslih preizkušancih z virusom HIV so bile reakcije na mestu injiciranja (76 %) in navzea (6 %).

### Seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice je predstavljen v preglednici 3. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov**

| Pogostnost <sup>a</sup>                                | Neželeni učinek                            |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Bolezni imunskega sistema</i>                       |                                            |
| neznana pogostnost                                     | vnetni sindrom imunske obnove              |
| <i>Bolezni prebavil</i>                                |                                            |
| pogosti                                                | navzea                                     |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> |                                            |
| zelo pogosti                                           | reakcije na mestu injiciranja <sup>b</sup> |

a Pogostnost temelji na vseh preizkušancih (kohorta 1 in 2) iz študije CAPELLA (glejte poglavje 5.1).

b Vključuje oteklino, bolečino, vozlič, eritem, zatrdlino, pruritus, ektravazacijo, nelagodje, tvorbo, hematom, edem in razjedo na mestu injiciranja iz študije CAPELLA ter nekrozo, ugotovljeno med nadzorom v obdobju trženja.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Vnetni sindrom Imunske Obnove*

Pri bolnikih z virusom HIV s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Lokalne reakcije na mestu injiciranja*

Do 156. tedna zdravljenja je večina preizkušancev imela blage (1. stopnje, 54 %) ali zmerne (2. stopnje, 17 %) reakcije na mestu injiciranja. Šest odstotkov (4/72) preizkušancev je imelo hude reakcije na mestu injiciranja 3. stopnje, pri katerih je bila mediana časa do izzvenenja 15 (razpon: od 1 do 71) dni. Noben preizkušanec ni imel reakcij 4. stopnje na mestu injiciranja. Mediana časa do izzvenenja vseh reakcij na mestu injiciranja, razen za vozlič in zatrdline, je bila 5 dni. Mediana časa do izzvenenja vozličev in zatrdlin, povezanih s prvimi injiciranjem zdravila Sunlenca, je bila 191 (Q1, Q3: 71, 366) oziroma 113 (Q1, Q3: 29, 224) dni. Po medianem času spremljanja 554 dni vozlič, povezani s prvimi injiciranjem zdravila Sunlenca, niso izzveneli pri 10 % (7/72) preizkušancev. Vse zatrdline, povezane s prvimi injiciranjem zdravila Sunlenca, so izzvenele.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake ali simptome neželenih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka zdravila Sunlenca načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker se lenakapavir močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi se v večji meri odstranil z dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; druga zdravila z delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX31

#### Mehanizem delovanja

Lenakapavir je večstopenjski, selektivni zaviralec kapsidne funkcije HIV-1, ki se neposredno veže na vmesnik med podenotami kapsidne beljakovine (CA). Lenakapavir zavira podvajanje HIV-1 z oviranjem večkratnih, bistvenih korakov življenjskega cikla virusa, vključno s privzemom provirusne DNA HIV-1 v jedro, pri kateri posreduje kapsida (z zaviranjem beljakovin za vnos v jedro, ki se vežejo na kapsido), sestavljanjem in sproščanjem virusa (z oviranjem delovanja Gag/Gag-Pol, zmanjšanjem proizvodnje podenot CA) in tvorbo jedra kapside (z oviranjem hitrosti povezovanja podenot kapside, kar vodi do napačno oblikovanih kapsid).

#### Protivirusna aktivnost in selektivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost lenakapavirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti EC<sub>50</sub> in selektivnosti (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) so bile v razponu od 30 do 190 pM oz. 140.000 do > 1.670.000 za divji tip virusa HIV-1. Za protein prilagojena vrednost EC<sub>95</sub> lenakapavirja je bila 4 nM (3,87 ng na ml) v T-celični liniji MT-4 za divji tip virusa HIV-1.

V študiji lenakapavirja v kombinaciji s predstavniki glavnih skupin protiretrovirusnih učinkovin (zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), zaviralci prenosa zapisa integraze (INSTI – Integrase Strand-Transfer Inhibitors) in zaviralci proteaze (PI – Protease Inhibitors)) so opazili sinergistične protivirusne učinke. Pri teh kombinacijah niso opazili antagonizma.

Lenakapavir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bil 15- do 25-krat manj aktiven proti izolatom HIV-2 v primerjavi s HIV-1.

#### Odpornost

##### *V celični kulturi*

V celični kulturi so bile izbrane različice HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na lenakapavir. S selekcijo odpornosti *in vitro* z lenakapavirjem so določili 7 mutacij v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S in T107N, in sicer posamezne ali v kombinaciji po dve. Fenotipska občutljivost za lenakapavir se je zmanjšala za 4- do > 3.226-krat glede na divji tip virusa. Različice HIV-1 z > 10-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa so pokazale zmanjšano sposobnost replikacije v primarnih človeških T-limfocitih CD4+ in makrofagih (0,03–28 % oziroma 1,9–72 % divji tip virusa).

V preskušanju GS-US-200-4625 (CAPELLA) je 39 % (28/72) intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancev izpolnjevalo merila za analize odpornosti do 156. tedna (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopij/ml ob potrjenem virološkem neuspehu [suboptimalen virološki odziv v 4. tednu, virusni povratni odziv ali viremija ob zadnjem obisku]) in so bili analizirani za pojav mutacije, povezane z lenakapavirjem. Mutacije kapside, povezane z lenakapavirjem, so bile ugotovljene pri 19,0 % (n = 14) preizkušancev. Mutacijo M66I CA so opazili pri 8,3 % (n = 6) preizkušancev, samostojno ali v kombinaciji z drugimi kapsidnimi mutacijami, povezanimi z zdravilom Sunlenca, vključno s Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T in T107T/A/C. Pri štirih preizkušancih sta se pojavili mutaciji Q67H + K70R v CA skupaj z A105T ali brez nje in/ali T107N. Pri enem preizkušancu so se pojavile mutacije K70N + N74K + T107T/N, pri enem preizkušancu se je pojavila samo N74D, pri enem preizkušancu se je pojavila samo Q67Q/H in pri enem preizkušancu sta se pojavili Q67K + K70H. Pri osmih preizkušancih z virološkim neuspehom so se pojavile substitucije, povezane z odpornostjo na učinkovine OBR.

Fenotipske analize so pokazale, da sta bila vzorca mutacij M66I in Q67K + K70H povezana z 234-kratnim (mediana) oziroma 167-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa. Vzorec odpornosti Q67H + K70R + A105T ali T107N je bil povezan s povprečnim 195-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa, samo Q67H + K70R pa s 15-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa. Prisotnost mutacij K70N + N74K je bila povezana z 289-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa, mutacija Q67Q/H pa je bila povezana s 5,9-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa.

#### *Navzkrižna odpornost*

Protivirusno delovanje lenakapavirja *in vitro* je bilo določeno proti širokemu spektru mutantov, mestno-specifičnih za HIV-1, in izolatov HIV-1, pridobljenih od bolnikov, z odpornostjo proti 4 glavnim razredom protiretrovirusnih učinkovin (NRTI, NNRTI, INSTI in PI; n = 58), pa tudi proti virusom, odpornim proti zaviralcem zorenja (n = 24), in virusom, odpornim proti razredu zaviralcev vstopa (EI – entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok in enfuvirtid; n = 42). Ti podatki so pokazali, da je lenakapavir ostal v celoti aktiven proti vsem testiranim različicam, s čimer je pokazal neprekrivajoč profil odpornosti. Poleg tega na protivirusno delovanje lenakapavirja pri izolatih bolnikov ni vplivala prisotnost naravno prisotnih polimorfizmov v Gag.

#### Učinki na elektrokardiogram

V temeljiti študiji QT/QTc z vzporedno zasnovo lenakapavir ni klinično pomembno vplival na interval QTcF. Pri supraterepevtski izpostavljenosti lenakapavirju (9-krat večja od terapevtske izpostavljenosti zdravilu Sunlenca) je bilo napovedano povprečno (zgornji 90-odstotni interval zaupanja) povečanje intervala QTcF 2,6 (4,8) ms; med opaženo koncentracijo lenakapavirja v plazmi in spremembo QTcF ni bila ugotovljena nobena povezava (p = 0,36).

#### Klinični podatki

Učinkovitost in varnost zdravila Sunlenca pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih s HIV-1, odpornim proti več zdravilom, temeljita na 156-tedenskih podatkih iz delno randomizirane, s placebom nadzorovane, dvojno slepe, multicentrične študije GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Preskušanje CAPELLA so izvajali pri 72 intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z odpornostjo proti več razredom zdravil proti HIV-1. Preizkušanci so morali imeti virusno obremenitev  $\geq 400$  kopij/ml, dokumentirano odpornost proti vsaj dvema protiretrovirusnima zdraviloma iz vsakega od najmanj 3 od 4 razredov protiretrovirusnih zdravil (NRTI, NNRTI, PI in INSTI), ob izhodišču pa sta jim zaradi odpornosti, neprenašanja, dostopa do zdravil, kontraindikacij ali drugih varnostnih pomislekov, preostali ne več kot 2 popolnoma aktivni protiretrovirusni zdravili iz 4 razredov protiretrovirusnih zdravil.

Preskušanje je bilo sestavljeno iz dveh kohort. Preizkušanci so bili vključeni v randomizirano kohorto (kohorta 1, n = 36), če so imeli upad vrednosti  $< 0,5 \log_{10}$  HIV-1 RNA v primerjavi s presejalnim

obiskom. Preizkušanci so bili vključeni v nerandomizirano kohorto (kohorta 2, n = 36), če so imeli upad vrednosti  $\geq 0,5 \log_{10}$  HIV-1 RNA v primerjavi s presejalnim obiskom ali po tem, ko je kohorta 1 dosegla načrtovano velikost vzorca. Preizkušancem so peroralno dajali 600 mg lenakapavirja na 1. dan, 600 mg lenakapavirja na 2. dan in 300 mg lenakapavirja na 8. dan, nato pa 927 mg subkutano na 15. dan in 927 mg subkutano vsakih 6 mesecev (glejte poglavje 5.2).

V 14-dnevnem obdobju funkcionalne monoterapije so bili preizkušanci v kohorti 1 slepo randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejemanje zdravila Sunlenca ali placeba, medtem ko so nadaljevali z neuspešnim režimom. Po obdobju funkcionalne monoterapije so preizkušanci, ki so prejeli zdravilo Sunlenca, nadaljevali z zdravilom Sunlenca skupaj z OBR; preizkušanci, ki so v tem obdobju prejeli placebo, so začeli z zdravilom Sunlenca skupaj z OBR.

Večina preizkušancev v kohorti 1 je bila moških (72 %), belcev (46 %) ali črncev (46 %), stari so bili od 24 do 71 let (povprečje [SD]: 52 [11,2] let). Ob izhodišču je bila mediana virusne obremenitve  $4,5 \log_{10}$  kopij/ml (razpon od 2,33 do 5,40), mediana števila celic CD4<sup>+</sup> pa 127 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 6 do 827). Večina (53 %) preizkušancev ni imela nobenih popolnoma aktivnih učinkovin v svojem izhodiščnem neuspešnem režimu.

Preizkušanci v kohorti 2 so prvi dan začeli z zdravilom Sunlenca in OBR.

Večina preizkušancev v kohorti 2 je bila moških (78 %), belcev (36 %), črncev (31 %) ali Azijcev (33 %), stari so bili od 23 do 78 let (povprečje [SD]: 48 [13,7] let). Ob izhodišču je bila mediana virusne obremenitve  $4,5 \log_{10}$  kopij/ml (razpon od 1,28 do 5,70), mediana števila celic CD4<sup>+</sup> pa 195 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 3 do 1296). V kohorti 2 31% preizkušancev ni imelo nobenih popolnoma aktivnih učinkovin, 42% jih je imelo 1 popolnoma aktivno učinkovino in 28% jih je imelo 2 ali več popolnoma aktivnih učinkovin v svojem izhodiščnem neuspešnem režimu.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preizkušancev v kohorti 1, ki je ob koncu obdobja funkcionalne monoterapije dosegel zmanjšanje HIV-1 RNA za  $\geq 0,5 \log_{10}$  kopij/ml od izhodišča. Rezultati analize primarnega opazovanega dogodka kažejo superiornost zdravila Sunlenca v primerjavi s placebom, kot prikazuje preglednica 4.

**Preglednica 4: Delež preizkušancev, ki so dosegli zmanjšanje virusne obremenitve  $\geq 0,5 \log_{10}$  (kohorta 1)**

|                                                                                                          | <b>Zdravilo Sunlenca<br/>(n = 24)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Delež preizkušancev, ki so dosegli zmanjšanje virusne obremenitve <math>\geq 0,5 \log_{10}</math></b> | 87,5 %                                | 16,7 %                      |
| <b>Razlika zdravljenja (95-% IZ); vrednost p</b>                                                         | 70,8 % (34,9 % do 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Rezultati v 26., 52. in 156. tednu so predstavljeni v preglednici 5 in preglednici 6.

**Preglednica 5: Virološki izidi (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml in < 200 kopij/ml) v 26.<sup>a</sup>, 52.<sup>b</sup> in 156.<sup>c</sup> tednu z zdravilom Sunlenca in OBR v preskušanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                                                                                                                             | Zdravilo Sunlenca in OBR |                     |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                             | 26. teden<br>n = 36      | 52. teden<br>n = 36 | 156. teden<br>n = 34 <sup>d</sup> |
| HIV-1 RNA < 50 kopij/ml                                                                                                                                     | 81 %                     | 83 %                | 65 % <sup>e</sup>                 |
| HIV-1 RNA < 200 kopij/ml                                                                                                                                    | 89 %                     | 86 %                | 68 % <sup>f</sup>                 |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml <sup>g</sup>                                                                                                                        | 19 %                     | 14 %                | 18 %                              |
| HIV-1 RNA ≥ 200 kopij/ml <sup>g</sup>                                                                                                                       | 11 %                     | 11 %                | 15 %                              |
| V oknu 26., 52. ali 156. tedna ni viroloških podatkov                                                                                                       | 0                        | 3 %                 | 18 %                              |
| Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti <sup>h</sup>                                                                     | 0                        | 0                   | 3 %                               |
| Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov <sup>i</sup> in nazadnje razpoložljivi podatki za HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ali < 200 kopij/ml | 0                        | 3 %                 | 9 %                               |
| V oknu podatki manjkajo, a uporablja preizkušano zdravilo                                                                                                   | 0                        | 0                   | 6 %                               |

a Okno v 26. tednu je med 184. in 232. dnevom (vključno z njima).

b Okno v 52. tednu je med 324. in 414. dnevom (vključno z njima).

c Okno v 156. tednu je med 1052. in 1142. dnevom (vključno z njima).

d Dva preizkušanca, ki sta zaključila sodelovanje v preskušanju CAPELLA pred 156. tednom, sta bila izključena iz analize.

e Na podlagi manjkajoče = izključene analize za pripis manjkajočih vrednosti je po 156 tednih HIV-1 RNA < 50 kopij/ml imelo 82 % (23/28) preizkušancev.

f Na podlagi manjkajoče = izključene analize za pripis manjkajočih vrednosti je po 156 tednih HIV-1 RNA < 200 kopij/ml imelo 86 % (24/28) preizkušancev.

g Vključuje preizkušance, ki so imeli v oknu 26., 52. oziroma 156. tedna ≥ 50 kopij/ml oziroma ≥ 200 kopij/ml; preizkušance, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, preizkušance, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml oz. ≥ 200 kopij/ml.

h Vključuje preizkušance, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

i Vključuje preizkušance, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

**Preglednica 6: Virološki izidi (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) po izhodiščnih sopspremenljivkah v 26.<sup>a</sup>, 52.<sup>b</sup> in 156.<sup>c</sup> tednu z zdravilom Sunlenca in OBR v preskušanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                            | Zdravilo Sunlenca in OBR |                     |                      |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                            | 26. teden<br>n = 36      | 52. teden<br>n = 36 | 156. teden<br>n = 34 |
| <b>Izhodiščna plazemska virusna obremenitev (kopij/ml)</b> |                          |                     |                      |
| ≤ 100.000                                                  | 86 %<br>(25/29)          | 86 %<br>(25/29)     | 67 %<br>(18/27)      |
| > 100.000                                                  | 57 % (4/7)               | 71 % (5/7)          | 57 % (4/7)           |
| <b>Izhodiščna vrednost CD4+ (celic/mm<sup>3</sup>)</b>     |                          |                     |                      |
| < 200                                                      | 78 %<br>(21/27)          | 78 %<br>(21/27)     | 58 %<br>(15/26)      |
| ≥ 200                                                      | 89 % (8/9)               | 100 % (9/9)         | 88 % (7/8)           |
| <b>Izhodiščni profil odpornosti INSTI</b>                  |                          |                     |                      |
| Z odpornostjo proti INSTI                                  | 85 %<br>(23/27)          | 81 %<br>(22/27)     | 62 %<br>(16/26)      |
| Brez odpornosti proti INSTI                                | 63 % (5/8)               | 88 % (7/8)          | 71 % (5/7)           |
| <b>Število popolnoma aktivnih ARV učinkovin v OBR</b>      |                          |                     |                      |
| 0                                                          | 67 % (4/6)               | 67 % (4/6)          | 67 % (4/6)           |
| 1                                                          | 86 %<br>(12/14)          | 79 %<br>(11/14)     | 58 % (7/12)          |
| ≥ 2                                                        | 81 %<br>(13/16)          | 94 %<br>(15/16)     | 69 %<br>(11/16)      |
| <b>Uporaba DTG in/ali DRV v OBR</b>                        |                          |                     |                      |
| Z DTG in DRV                                               | 83 %<br>(10/12)          | 83 %<br>(10/12)     | 58 % (7/12)          |
| Z DTG, brez DRV                                            | 83 % (5/6)               | 83 % (5/6)          | 60 % (3/5)           |

|                  | Zdravilo Sunlenca in OBR |                     |                      |
|------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
|                  | 26. teden<br>n = 36      | 52. teden<br>n = 36 | 156. teden<br>n = 34 |
| Brez DTG, z DRV  | 78 % (7/9)               | 89 % (8/9)          | 67 % (6/9)           |
| Brez DTG ali DRV | 78 % (7/9)               | 78 % (7/9)          | 75 % (6/8)           |

ARV = protiretrovirusno; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = zaviralci prenosa zapisa integraze;

OBR = optimizirani osnovni režim

a Okno v 26. tednu je med 184. in 232. dnevom (vključno z njima).

b Okno v 52. tednu je med 324. in 414. dnevom (vključno z njima).

c Okno v 156. tednu je med 1052. in 1142. dnevom (vključno z njima).

V kohorti 1 je bila v 26., 52. in 156. tednu povprečna sprememba števila celic CD4<sup>+</sup> glede na izhodišče 81 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –101 do 522), 82 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –194 do 467) oziroma 157 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –93 do 659).

V kohorti 2 je v 26., 52. in 156. tednu 81 % (29/36), 72 % (26/36) oziroma 58 % (21/36) preizkušancev doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, povprečna sprememba števila celic CD4<sup>+</sup> od izhodišča pa je bila 98 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –103 do 459), 113 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –124 do 405) oziroma 173 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –168 do 455).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sunlenca za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Na podlagi farmakokinetične analize populacije so bile izpostavljenosti lenakapavirju ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{max}}$  in  $C_{\text{trough}}$ ) pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z okužbo s HIV-1 v primerjavi s preizkušanci brez okužbe s HIV-1 večje za 29 % do 84 %.

### Absorpcija

#### *Subkutana uporaba*

Lenakapavir se po subkutanem dajanju popolnoma absorbira. Zaradi počasnega sproščanja z mesta subkutane aplikacije je absorpcijski profil subkutano apliciranega lenakapavirja kompleksen, pri čemer se največja koncentracija v plazmi pojavi 84 dni po odmerku.

#### *Peroralna uporaba*

Lenakapavir se po peroralni uporabi absorbira z največjo koncentracijo v plazmi približno 4 ure po dajanju zdravila Sunlenca. Absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi lenakapavirja je majhna (približno 6 do 10 %). Lenakapavir je substrat P-gp.

Vrednosti  $AUC$ ,  $C_{\text{max}}$  in  $T_{\text{max}}$  za lenakapavir so bile po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (~400 kcal, 25 % maščobe) ali z visoko vsebnostjo maščob (~1000 kcal, 50 % maščobe) primerljive s tistimi na tešče. Peroralni lenakapavir se lahko daje ne glede na hrano.

#### *Farmakokinetični parametri*

Simulirane izpostavljenosti lenakapavirju v stanju dinamičnega ravnovesja po priporočenem režimu odmerjanja pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z virusom HIV so navedene v preglednici 7.

## Preglednica 7: Farmakokinetični parametri lenakapavirja po peroralnem in subkutanem dajanju

| Parameter povprečje (% CV) <sup>a</sup> | 1. in 2. dan: 600 mg (peroralno), 8. dan: 300 mg (peroralno) 15. dan: 927 mg (s.c.) |                            |                               |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                                         | 1. dan do 15. dne                                                                   | 15. dan do konca 6. meseca | Stanje dinamičnega ravnovesja |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                | 69,6 (56)                                                                           | 87 (71,8)                  | 97,2 (70,3)                   |
| AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)            | 15.600 (52,9)                                                                       | 250.000 (66,6)             | 300.000 (68,5)                |
| C <sub>trough</sub> (ng/ml)             | 35,9 (56,8)                                                                         | 32,7 (88)                  | 36,2 (90,6)                   |

CV = koeficient variacije; s.c. = subkutano

a Simulirane izpostavljenosti z uporabo populacijske FK-analize.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve lenakapavirja v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušanih, okuženih z virusom HIV-1, je bil 976 litrov.

Lenakapavir se močno veže na plazemske beljakovine (približno 99,8 % na podlagi podatkov *in vivo*).

### Biotransformacija

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega lenakapavirja zdravim preizkušancem so 76 % celotne radioaktivnosti zaznali v blatu in < 1 % v urinu. Prevladujoča snov v plazmi (69 %) in blatu (33 %) je bila nespremenjen lenakapavir. Presnova je imela manjšo vlogo pri izločanju lenakapavirja. Lenakapavir se je presnavljal z oksidacijo, N-dealkilacijo, hidrogenacijo, hidrolizo amida, glukuronidacijo, konjugacijo heksoze, konjugacijo pentoze in konjugacijo glutaciona, zlasti preko CYP3A in UGT1A1. Noben posamezen presnovek v obtoku ni predstavljal > 10 % izpostavljenosti zdravilu v plazmi.

### Izločanje

Mediana razpolovne dobe po peroralni in subkutani uporabi je bila od 10 do 12 dni oziroma 8 do 12 tednov. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušanih, okuženih z virusom HIV-1, je bil očistek lenakapavirja 3,62 l/h.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po peroralni uporabi je nelinearna in v razponu odmerkov od 50 do 1800 mg manj kot sorazmerna z odmerkom.

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po subkutani injekciji (309 mg/ml) je v razponu odmerkov od 309 do 927 mg sorazmerna z odmerkom.

### Druge posebne populacije

#### *Starost, spol in rasa*

Populacijske farmakokinetične analize z uporabo podatkov iz preskušanj pri odraslih, vključno z omejenim številom starejših preizkušancev (n = 5; ≥ 65 do 78 let), niso razkrile nobenih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lenakapavirju zaradi starosti, spola, rase/etnične pripadnosti ali telesne mase.

### *Jetrna okvara*

Farmakokinetiko enkratnega 300-mg peroralnega odmerka lenakapavirja so ovrednotili v namenskem preskušanju 1. faze pri preizkušancih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu). Povprečne izpostavljenosti lenakapavirju (skupnemu in nevezanemu) so bile pri preizkušancih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) od 1,47-krat do 2,84-krat večje za  $AUC_{inf}$  oz. od 2,61-krat do 5,03-krat večje za  $C_{max}$  v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem jeter. Vendar se na podlagi odziva na izpostavljenost lenakapavirju to povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) niso proučili (glejte poglavje 4.2).

### *Ledvična okvara*

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 300 mg lenakapavirja so ovrednotili v namenski študiji pri preizkušancih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 15$  in  $< 30$  ml/minuto). Izpostavljenosti lenakapavirju so se pri preizkušancih s hudo ledvično okvaro v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic povečale (84 % za  $AUC_{inf}$  oz. 162 % za  $C_{max}$ ), vendar se povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, vključno s tistimi na dializi, niso raziskali (glejte poglavje 4.2). Ker se približno 99,8 % lenakapavirja veže na beljakovine, se ne pričakuje, da bi dializa spremenila izpostavljenost lenakapavirju.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V običajnih testih genotoksičnosti lenakapavir ni bil mutagen ali klastogen.

Lenakapavir ni bil kancerogen niti v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2 z odmerki do 300 mg/kg/odmerek enkrat na 13 tednov, kar je povzročilo približno 60-krat večjo izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku (RHD – Recommended Human Dose).

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so bili na mestih injiciranja pri živalih, ki so jim dali 927 mg/kg/odmerek vsakih 13 tednov, prisotni subkutani primarni sarkomi, inducirani z zdravljenjem z lenakapavirjem, povezani s fibrozo in vnetjem. Pri 11/110 živalih so se sarkomi pojavili pri velikem odmerku, pri čemer je imela vsaka žival do 16 mest injiciranja – kar ustreza incidenci  $< 1$  % vseh mest injiciranja pri živalih pri velikem odmerku. Koncentracije zdravila na depo mestih injiciranja je težko določiti, vendar sistemsko odmerek 927 mg/kg ustreza 44-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Pri ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – No-Observed Adverse Effect Level) 309 mg/kg/odmerek ustreza 25-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Podgane so nagnjene k tvorbi sarkomov na subkutanih mestih injiciranja, vendar ob upoštevanju dolgotrajnosti depoja zdravila pri ljudeh kliničnega pomena ni mogoče izključiti. Neoplazem, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo lenakapavirju pri katerem koli odmerku, ni bilo.

Pri potomcih samic podgan in kuncev, ki so jim dajali lenakapavir med brejostjo, ni bilo opaziti toksikološko pomembnih učinkov na opazovane dogodke, kar zadeva razvoj ploda.

Pri podganah izpostavljenost lenakapavirju, ki je bila do 8-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na plodnost samcev in samic. Pri podganah in kuncih izpostavljenost, ki je bila do 21-krat oz. 172-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku ni vplivala na embriofetalni razvoj. Pri podganah 7-krat večja izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku ni vplivala na prenatalni in postnatalni razvoj.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili prenos lenakapavirja z mater na novorojene podganje mladiče, vendar ni znano, ali se je prenos zgodil preko posteljice ali mleka, zato možnost prehajanja lenakapavirja v posteljico ali izločanja v mleko pri ljudeh ni znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

makrogol (E1521)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Raztopino, izvlečeno v injekcijske brizge, je treba z mikrobiološkega vidika injicirati takoj. Kemična in fizična stabilnost za uporabo je bila dokazana 4 ure pri temperaturi 25 °C zunaj ovojnine.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Sunlenca injekcije je pakirano v komplet za odmerjanje, ki vsebuje:

- 2 viali iz prozornega stekla, od katerih vsaka vsebuje 1,5 ml raztopine za injiciranje. Viale so zaprte z zamaškom iz elastomerne butilne gume in aluminijasto snemljivo zaporko;
- 2 pripomočka za dostop do vial, 2 injekcijski igli za enkratno uporabo in 2 varnostni igli za subkutano injiciranje (velikost 22 G, 12,7 mm).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabite aseptično tehniko. Pred dajanjem vizualno preglejte raztopino v vialah glede delcev in spremembe barve. Zdravilo Sunlenca injekcija je rumena do rjava raztopina. Zdravila Sunlenca injekcija ne uporabljajte, če ima raztopina spremenjeno barvo ali če vsebuje delce. Po izvleku iz vial je treba raztopino čim prej subkutano injicirati.

Komponente kompleta za injiciranje so samo za enkratno uporabo. Obvezna je uporaba pripomočka za dostop do vial. Za celoten odmerek sta potrebni dve 1,5 ml injekciji.

Celotna navodila za uporabo zdravila Sunlenca injekcija in ravnanje z njim so navedena v navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1671/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. avgust 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Sunlenca 300 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev lenakapavir, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložene tablete bež barve v obliki kapsule, dimenzij 10 mm × 21 mm, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni strani tablete in »62L« na drugi strani tablete.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Sunlenca tableta je v kombinaciji z drugim(i) protiretrovirusnim(i) zdravilom(i) indicirano za zdravljenje odraslih, okuženih s HIV-1, odpornim proti več zdravilom, za katere sicer ni mogoče izdelati supresivnega protivirusnega režima za peroralni polnilni odmerek pred dajanjem injekcije lenakapavirja z dolгим delovanjem (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Pred začetkom zdravljenja z lenakapavirjem mora zdravstveni delavec skrbno izbrati bolnike, ki se strinjajo z zahtevanim razporedom injiciranja, in bolnike obvestiti o pomenu upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, ki pomagajo ohranjati virusno supresijo in zmanjšati tveganje za virusni povratni odziv in morebiten razvoj odpornosti, povezane z izpuščenimi odmerki. Zdravstveni delavec mora bolnike obvestiti tudi o pomenu upoštevanja optimiziranega osnovnega režima (OBR – Optimised Background Regimen), da se dodatno zmanjša tveganje za virusni povratni odziv in morebitni razvoj odpornosti.

#### Odmerjanje

Za uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem je treba zdravilo Sunlenca filmsko obložene tablete vzeti peroralno kot polnilni odmerek pred dajanjem zdravila Sunlenca injekcija.

#### Uvedba

Na 1. dan in 2. dan zdravljenja je priporočeni odmerek zdravila Sunlenca 600 mg na dan peroralno. Na 8. dan zdravljenja je priporočeni odmerek 300 mg peroralno. Nato je na 15. dan priporočeni odmerek 927 mg v obliki subkutane injekcije.

### Preglednica 1: Priporočeni režim zdravljenja za zdravilo Sunlenca: uvedba

| Čas zdravljenja | Odmerek zdravila Sunlenca: uvedba                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1. dan          | 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)                           |
| 2. dan          | 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)                           |
| 8. dan          | 300 mg peroralno (1 × 300 mg tableta)                           |
| 15. dan         | 927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekciji <sup>a</sup> ) |

a Dve injekciji, v različni mesti v trebuh.

#### *Izpuščeni odmerek*

Če je peroralni odmerek 2. dne (600 mg) zamujen za:

- manj kot 6 dni, mora bolnik vzeti 600 mg čim prej in 300 mg na 8. dan;
- 6 dni ali več, mora bolnik vzeti odmerek 600 mg čim prej in 300 mg na 15. dan.

Če je peroralni odmerek 8. dne (300 mg) zamujen za:

- manj kot 6 dni, mora bolnik vzeti 300 mg čim prej;
- 6 dni ali več, mora bolnik vzeti odmerek 300 mg na 15. dan.

Ne glede na to, kdaj se vzame peroralni odmerek na 2. dan ali 8. dan, je treba subkutano injekcijo dati 15. dan, kot je opisano v preglednici 1.

Če bolnik bruha v 3 urah po zaužitju peroralnega odmerka zdravila Sunlenca, mora vzeti še en peroralni odmerek. Če bolnik bruha več kot 3 ure po zaužitju peroralnega odmerka zdravila Sunlenca, ni treba vzeti drugega peroralnega odmerka zdravila Sunlenca; nadaljevati je treba z načrtovanim režimom odmerjanja.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Odmerka zdravila Sunlenca pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

##### *Ledvična okvara*

Odmerka zdravila Sunlenca pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina [ $\text{CrCl}$ ]  $\geq 15$  ml/min) ni treba prilagoditi. Zdravila Sunlenca niso preučili pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (vrednost  $\text{CrCl} < 15$  ml/min ali na nadomestni ledvični terapiji) (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo Sunlenca pri teh bolnikih uporabljati previdno.

##### *Jetrna okvara*

Odmerka zdravila Sunlenca pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni treba prilagoditi. Zdravila Sunlenca niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo Sunlenca pri teh bolnikih uporabljati previdno.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sunlenca pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Sunlenca tablete se lahko jemlje peroralno s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete se ne sme žvečiti, zdrobiti ali razdeliti, saj vpliva na absorpcijo lenakapavirja niso preučili.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot so:

- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

(glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Vnetni sindrom Imunske Obnove

Pri bolnikih z virusom HIV s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – Combination Antiretroviral Therapy) lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Relevantni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

#### Oportunistične okužbe

Bolnike je treba obvestiti o tem, da zdravilo Sunlenca ali katera koli protiretrovirusna terapija okužbe HIV ne ozdravi in da se lahko pri njih še vedno razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti zaradi okužbe s HIV. Bolnike mora zato natančno spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov z boleznimi, povezanimi s HIV.

#### Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba z zdravili, ki so zmerni induktorji CYP3A in P-gp (npr. efavirenz), se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 (tj. vse 3 poti uporabe), kot je atazanavir/kobicistat, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

#### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko lenakapavirja

Lenakapavir je substrat CYP3A, P-gp in UGT1A1. Močni induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot je rifampicin, lahko močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti, zato je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zmerni induktorji CYP3A in P-gp, kot je efavirenz, lahko prav tako močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 skupaj (tj. vse 3 poti uporabe), kot je atazanavir/kobicistat, lahko močno povečajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A4 sami (npr. vorikonazol) ali močni zaviralci CYP3A4 in P-gp skupaj (npr. kobicistat) ne povzročijo klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lenakapavirju.

#### Učinki lenakapavirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Lenakapavir je zmeren zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp. Pri sočasnem dajanju zdravila Sunlenca z občutljivim substratom CYP3A in/ali P-gp z ozkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost. Lenakapavir ni klinično pomemben zaviralec BCRP in ne zavira OATP.

#### **Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Sunlenca in drugimi zdravili**

| <b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>                          | <b>Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C<sub>max</sub></b>                                                                                                                                                                               | <b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca</b>                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijami</i></b>        |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| rifampicin <sup>a,b,c</sup> (600 mg enkrat na dan)                   | lenakapavir:<br>AUC: ↓84 %<br>C <sub>max</sub> : ↓55 %                                                                                                                                                                                                 | Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).                                                         |
| rifabutin                                                            | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje rifabutina lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                                                                  | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).                                                             |
| <b><i>ANTIkonvulzivi</i></b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| karbamazepin<br>fenitoin                                             | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina z lenakapavirjem lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. | Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).                                                         |
| okskarbazepin<br>fenobarbital                                        |                                                                                                                                                                                                                                                        | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).<br><br>Razmisliti je treba o alternativnih antikonvulzivih. |
| <b><i>PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA</i></b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )                         | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje šentjanževke lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                                                                | Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).                                                         |
| <b><i>PROTIRETROVIRUSNE UČINKOVINE</i></b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
| atazanavir/kobicistat <sup>b,d,e</sup> (300 mg/150 mg enkrat na dan) | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 321 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560 %                                                                                                                                                                                             | Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).                                                             |
| efavirenz <sup>b,d,f</sup> (600 mg enkrat na dan)                    | lenakapavir:<br>AUC: ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                    |
| etravirin<br>nevirapin<br>tipranavir/ritonavir                       | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje etravirina, nevirapina ali tipranavirja/ritonavirja lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.                         |                                                                                                                    |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                | Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                                                                       | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kobicistat <sup>b,d,g</sup> (150 mg enkrat na dan)                  | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 128 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110 %                                                                                                                                                                                                                                                               | Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| darunavir/kobicistat <sup>b,d,h</sup> (800 mg/150 mg enkrat na dan) | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 94 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130 %                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ritonavir                                                           | Interakcije niso preučili.<br><br>Sočasno dajanje ritonavirja lahko poveča koncentracije lenakapavirja v plazmi.                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| tenofovirafenamid <sup>d,i,j</sup> (25 mg)                          | tenofovirafenamid:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24 %<br><br>tenofovir <sup>k</sup> :<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %                                                                                                                                                                               | Prilagoditev odmerka tenofovirafenamida ni potrebna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>DERIVATI ERGOTA</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| dihidroergotamin<br>ergotamin                                       | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.                                                                                                                                                                                            | Pri sočasnem dajanju dihidroergotamina ali ergotamina z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| sildenafil<br>tadalafil<br>vardenafil                               | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracija zaviralcev PDE-5 v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem poveča.                                                                                                                                                                                         | Uporaba zaviralcev PDE-5 za pljučno arterijsko hipertenzijo: sočasno dajanje s tadalafilom se ne priporoča.<br><br>Uporaba zaviralcev PDE-5 za erektilno disfunkcijo:<br>Sildenafil: priporoča se začetni odmerek 25 mg.<br>Vardenafil: največ 5 mg v 24-urnem obdobju.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>za uporabo po potrebi: največ 10 mg vsakih 72 ur;</li> <li>za uporabo enkrat na dan: odmerek ne sme preseči 2,5 mg.</li> </ul>                       |
| <b>KORTIKOSTEROIDI (sistemski)</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| kortizon/hidrokortizon<br>deksametazon                              | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije kortikosteroidov v plazmi povečajo.<br><br>Pri sočasnem jemanju s sistemskim deksametazonom se lahko koncentracije lenakapavirja v plazmi zmanjšajo, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. | Sočasno dajanje zdravila Sunlenca s kortikosteroidi, katerih izpostavljenost zaviralci CYP3A močno povečajo, lahko poveča tveganje za Cushingov sindrom in zavrtje delovanja nadledvičnih žlez.<br>Uvede se z najmanjšim začetnim odmerkom, ki se ob spremljanju varnosti previdno titrira.<br><br>Pri sočasnem dajanju sistemskega deksametazona z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Razmisliti je treba o alternativnih kortikosteroidih. |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                                                             | Učinki na koncentracije.<br>Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                             | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA</b>                                                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| lovastatin<br>simvastatin                                                                                        | Interakcije niso preučili.<br><br>Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.     | Lovastatin in simvastatin se uvedeta z najmanjšim začetnim odmerkom, ki se ob spremljanju varnosti previdno titrira (npr. miopatija).                                                                                       |
| atorvastatin                                                                                                     |                                                                                                                                   | Prilagoditev odmerka atorvastatina ni potrebna.                                                                                                                                                                             |
| pitavastatin <sup>d,i,l</sup> (enkratni odmerek 2 mg; sočasno ali 3 dni po lenakapavirju)                        | pitavastatin:<br>AUC:↔<br>C <sub>max</sub> :↔                                                                                     | Prilagoditev odmerka pitavastatina in rosuvastatina ni potrebna.                                                                                                                                                            |
| rosuvastatin <sup>d,i,m</sup> (enkratni odmerek 5 mg)                                                            | rosuvastatin:<br>AUC:↑ 31 %<br>C <sub>max</sub> :↑ 57 %                                                                           |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTIARITMIKI</b>                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| digoksin                                                                                                         | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije digoksina v plazmi povečajo.       | Potrebna je previdnost in priporoča se spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.                                                                                                                                     |
| <b>SEDATIVI/HIPNOTIKI</b>                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| midazolam <sup>d,i,n</sup> (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; sočasno dajanje)                                 | midazolam:<br>AUC: ↑ 259 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 %  | Pri sočasnem dajanju midazolama ali triazolama z zdravilom Sunlenca je potrebna previdnost.                                                                                                                                 |
| midazolam <sup>d,i,n</sup> (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno;1 dan po lenakapavirju)                           | midazolam:<br>AUC: ↑ 308 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116 %<br><br>1-hidroksimidazolam°:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48 % |                                                                                                                                                                                                                             |
| triazolam                                                                                                        | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije triazolama v plazmi povečajo.      |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTIKOAGULANTI</b>                                                                                            |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
| direktni peroralni antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)<br>rivaroksaban<br>dabigatran<br>edoksaban | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem se lahko koncentracija DOAC v plazmi poveča.              | Zaradi možnega tveganja krvavitve bo morda treba odmerek DOAC prilagoditi. Za več informacij o uporabi v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A in/ali zaviralci P-gp glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za DOAC. |

| Učinkovine po terapevtskih področjih                                         | Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub>                                                                                | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Sunlenca              |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMIKOTIKI</b>                                                          |                                                                                                                                                   |                                                                     |
| vorikonazol <sup>a,b,p,q</sup> (400 mg dvakrat na dan/200 mg dvakrat na dan) | lenakapavir:<br>AUC: ↑ 41 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                               | Prilagoditev odmerka ni potrebna.                                   |
| itrakonazol<br>ketokonazol                                                   | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem dajanju z itrakonazolom ali ketokonazolom se lahko koncentracija lenakapavirja v plazmi poveča.    | Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.                     |
| <b>ANTAGONISTI RECEPTORJA H<sub>2</sub></b>                                  |                                                                                                                                                   |                                                                     |
| famotidin <sup>a,b</sup> (40 mg enkrat na dan, 2 uri pred lenakapavirjem)    | famotidin:<br>AUC: :↑ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                | Prilagoditev odmerka famotidina ni potrebna.                        |
| <b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>                                               |                                                                                                                                                   |                                                                     |
| etinilestradiol<br>progestini                                                | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije etinilestradiola in progestinov v plazmi povečajo. | Prilagoditev odmerka etinilestradiola in progestinov ni potrebna.   |
| <b>HORMONI ZA POTRJEVANJE SPOLA</b>                                          |                                                                                                                                                   |                                                                     |
| 17β-estradiol<br>antiandrogeni<br>progestogen<br>testosteron                 | Interakcije niso preučili.<br><br>Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije teh zdravil v plazmi povečajo.                     | Prilagoditev odmerka teh hormonov za potrjevanje spola ni potrebna. |

- a Na tešče.  
b Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 300 mg, uporabljenega peroralno.  
c Ocenjen kot močan induktor CYP3A in induktor P-gp in UGT.  
d Po jedi.  
e Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec UGT1A1 in P-gp.  
f Ocenjen kot zmeren induktor CYP3A in induktor P-gp.  
g Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp.  
h Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A in zaviralec in induktor P-gp.  
i Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 600 mg, ki mu je sledil 2-dnevni polnilni režim 600 mg dvakrat na dan; z vsakim sočasno danim zdravilom so dali enkratno 600-mg odmerek lenakapavirja.  
j Ocenjen kot substrat P-gp.  
k Tenofoviralfenamid se *in vivo* pretvori v tenofovir.  
l Ocenjen kot substrat OATP.  
m Ocenjen kot substrat BCRP.  
n Ocenjen kot substrat CYP3A.  
o Glavni aktivni presnovek midazolama.  
p Ocenjen kot močan zaviralec CYP3A.  
q To študijo so izvedli z enodnevним polnilnim odmerkom vorikonazola 400 mg dvakrat na dan, ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 200 mg dvakrat na dan.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi lenakapavirja pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se je uporabi zdravila Sunlenca med nosečnostjo bolje izogibati, razen če klinično stanje žensk zahteva zdravljenje z zdravilom Sunlenca.

## Dojenje

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Ni znano, ali se lenakapavir izloča v materino mleko. Po dajanju podganam med nosečnostjo in laktacijo so lenakapavir v nizkih ravneh odkrili v plazmi sesnih podganjih mladičev, brez učinka na sesne mladiče.

## Plodnost

Podatkov o učinkih lenakapavirja na plodnost pri moških ali ženskah ni. Študije na živalih kažejo, da lenakapavir nima učinka na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pričakuje se, da zdravilo Sunlenca nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek pri intenzivno predhodno zdravljenih odraslih preizkušancih z virusom HIV je bila navzea (6 %).

#### Seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice je predstavljen v preglednici 3. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov**

| Pogostnost <sup>a</sup>          | Neželeni učinek               |
|----------------------------------|-------------------------------|
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> |                               |
| neznana pogostnost               | vnetni sindrom imunske obnove |
| <i>Bolezni prebavil</i>          |                               |
| pogosti                          | navzea                        |

a Pogostnost temelji na vseh preizkušancih (kohorta 1 in 2) iz študije CAPELLA (glejte poglavje 5.1).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Vnetni sindrom Imunske Obnove*

Pri bolnikih z virusom HIV s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake ali simptome neželenih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka zdravila Sunlenca načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker se lenakapavir močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi se v večji meri odstranil z dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; druga zdravila z delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX31

#### Mehanizem delovanja

Lenakapavir je večstopenjski, selektivni zaviralec kapsidne funkcije HIV-1, ki se neposredno veže na vmesnik med podenotami kapsidne beljakovine (CA). Lenakapavir zavira podvajanje HIV-1 z oviranjem večkratnih, bistvenih korakov življenjskega cikla virusa, vključno s privzemom provirusne DNA HIV-1 v jedro, pri kateri posreduje kapsida (z zaviranjem beljakovin za vnos v jedro, ki se vežejo na kapsido), sestavljanjem in sproščanjem virusa (z oviranjem delovanja Gag/Gag-Pol, zmanjšanjem proizvodnje podenot CA) in tvorbo jedra kapside (z oviranjem hitrosti povezovanja podenot kapside, kar vodi do napačno oblikovanih kapsid).

#### Protivirusna aktivnost in selektivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost lenakapavirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti EC<sub>50</sub> in selektivnosti (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) so bile v razponu od 30 do 190 pM oz. 140.000 do > 1.670.000 za divji tip virusa HIV-1. Za protein prilagojena vrednost EC<sub>95</sub> lenakapavirja je bila 4 nM (3,87 ng na ml) v T-celični liniji MT-4 za divji tip virusa HIV-1.

V študiji lenakapavirja v kombinaciji s predstavniki glavnih skupin protiretrovirusnih učinkovin (zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), zaviralci prenosa zapisa integraze (INSTI – Integrase Strand-Transfer Inhibitors) in zaviralci proteaze (PI – Protease Inhibitors)) so opazili sinergistične protivirusne učinke. Pri teh kombinacijah niso opazili antagonizma.

Lenakapavir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bil 15- do 25-krat manj aktiven proti izolatom HIV-2 v primerjavi s HIV-1.

#### Odpornost

##### *V celični kulturi*

V celični kulturi so bile izbrane različice HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na lenakapavir. S selekcijo odpornosti *in vitro* z lenakapavirjem so določili 7 mutacij v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S in T107N, in sicer posamezne ali v kombinaciji po dve. Fenotipska občutljivost za lenakapavir se je zmanjšala za 4- do > 3.226-krat glede na divji tip virusa. Različice HIV-1 z > 10-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa so pokazale zmanjšano sposobnost replikacije v primarnih človeških T-limfocitih CD4+ in makrofagih (0,03–28 % oziroma 1,9–72 % divji tip virusa).

V preskušanju GS-US-200-4625 (CAPELLA) je 39 % (28/72) intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancev izpolnjevalo merila za analize odpornosti do 156. tedna (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopij/ml ob potrjenem virološkem neuspehu [suboptimalen virološki odziv v 4. tednu, virusni povratni odziv ali viremija ob zadnjem obisku]) in so bili analizirani za pojav mutacije, povezane z lenakapavirjem. Mutacije kapside, povezane z lenakapavirjem, so bile ugotovljene pri 19,0 % (n = 14) preizkušancev. Mutacijo M66I CA so opazili pri 8,3 % (n = 6) preizkušancev, samostojno ali v kombinaciji z drugimi kapsidnimi mutacijami, povezanimi z zdravilom Sunlenca, vključno s Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T in T107T/A/C. Pri štirih preizkušancih sta se pojavili mutaciji Q67H + K70R v CA skupaj z A105T ali brez nje in/ali T107N. Pri enem preizkušancu so se pojavile mutacije K70N + N74K + T107T/N, pri enem preizkušancu se je pojavila samo N74D, pri enem preizkušancu se je pojavila samo Q67Q/H in pri enem preizkušancu sta se pojavili Q67K + K70H. Pri osmih preizkušancih z virološkim neuspehom so se pojavile substitucije, povezane z odpornostjo na učinkovine OBR.

Fenotipske analize so pokazale, da sta bila vzorca mutacij M66I in Q67K + K70H povezana z 234-kratnim (mediana) oziroma 167-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa. Vzorec odpornosti Q67H + K70R + A105T ali T107N je bil povezan s povprečnim 195-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa, samo Q67H + K70R pa s 15-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa. Prisotnost mutacij K70N + N74K je bila povezana z 289-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa, mutacija Q67Q/H pa je bila povezana s 5,9-kratnim zmanjšanjem občutljivosti za lenakapavir v primerjavi z divjim tipom virusa.

#### *Navzkrižna odpornost*

Protivirusno delovanje lenakapavirja *in vitro* je bilo določeno proti širokemu spektru mutantov, mestno-specifičnih za HIV-1, in izolatov HIV-1, pridobljenih od bolnikov, z odpornostjo proti 4 glavnim razredom protiretrovirusnih učinkovin (NRTI, NNRTI, INSTI in PI; n = 58), pa tudi proti virusom, odpornim proti zaviralcem zorenja (n = 24), in virusom, odpornim proti razredu zaviralcev vstopa (EI – entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc in enfuvirtid; n = 42). Ti podatki so pokazali, da je lenakapavir ostal v celoti aktiven proti vsem testiranim različicam, s čimer je pokazal neprekrivajoč profil odpornosti. Poleg tega na protivirusno delovanje lenakapavirja pri izolatih bolnikov ni vplivala prisotnost naravno prisotnih polimorfizmov v Gag.

#### Učinki na elektrokardiogram

V temeljiti študiji QT/QTc z vzporedno zasnovo lenakapavir ni klinično pomembno vplival na interval QTcF. Pri supratrapevtski izpostavljenosti lenakapavirju (9-krat večja od trapevtske izpostavljenosti zdravilu Sunlenca) je bilo napovedano povprečno (zgornji 90-odstotni interval zaupanja) povečanje intervala QTcF 2,6 (4,8) ms; med opaženo koncentracijo lenakapavirja v plazmi in spremembo QTcF ni bila ugotovljena nobena povezava (p = 0,36).

#### Klinični podatki

Učinkovitost in varnost zdravila Sunlenca pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih s HIV-1, odpornim proti več zdravilom, temeljita na 156-tedenskih podatkih iz delno randomizirane, s placebom nadzorovane, dvojno slepe, multicentrične študije GS-US-200-4625 (CAPELLA).

Preskušanje CAPELLA so izvajali pri 72 intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z odpornostjo proti več razredom zdravil proti HIV-1. Preizkušanci so morali imeti virusno obremenitev  $\geq 400$  kopij/ml, dokumentirano odpornost proti vsaj dvema protiretrovirusnima zdraviloma iz vsakega od najmanj 3 od 4 razredov protiretrovirusnih zdravil (NRTI, NNRTI, PI in INSTI), ob izhodišču pa sta jim zaradi odpornosti, neprenašanja, dostopa do zdravil, kontraindikacij ali drugih varnostnih pomislekov, preostali ne več kot 2 popolnoma aktivni protiretrovirusni zdravili iz 4 razredov protiretrovirusnih zdravil.

Preskušanje je bilo sestavljeno iz dveh kohort. Preizkušanci so bili vključeni v randomizirano kohorto (kohorta 1, n = 36), če so imeli upad vrednosti  $< 0,5 \log_{10}$  HIV-1 RNA v primerjavi s presejalnim

obiskom. Preizkušanci so bili vključeni v nerandomizirano kohorto (kohorta 2, n = 36), če so imeli upad vrednosti  $\geq 0,5 \log_{10}$  HIV-1 RNA v primerjavi s presejalnim obiskom ali po tem, ko je kohorta 1 dosegla načrtovano velikost vzorca. Preizkušancem so peroralno dajali 600 mg lenakapavirja na 1. dan, 600 mg lenakapavirja na 2. dan in 300 mg lenakapavirja na 8. dan, nato pa 927 mg subkutano na 15. dan in 927 mg subkutano vsakih 6 mesecev (glejte poglavje 5.2).

V 14-dnevnem obdobju funkcionalne monoterapije so bili preizkušanci v kohorti 1 slepo randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejemanje lenakapavirja ali placeba, medtem ko so nadaljevali z neuspešnim režimom. Po obdobju funkcionalne monoterapije so preizkušanci, ki so prejeli zdravilo Sunlenca, nadaljevali z zdravilom Sunlenca skupaj z OBR; preizkušanci, ki so v tem obdobju prejeli placebo, so začeli z zdravilom Sunlenca skupaj z OBR.

Večina preizkušancev v kohorti 1 je bila moških (72%), belcev (46%) ali črncev (46%), stari so bili od 24 do 71 let (povprečje [SD]: 52 [11,2] let). Ob izhodišču je bila mediana virusne obremenitve  $4,5 \log_{10}$  kopij/ml (razpon od 2,33 do 5,40), mediana števila celic CD4<sup>+</sup> pa 127 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 6 do 827). Večina (53%) preizkušancev ni imela nobenih popolnoma aktivnih učinkovin v svojem izhodiščnem neuspešnem režimu.

Preizkušanci v kohorti 2 so prvi dan začeli z zdravilom Sunlenca in OBR.

Večina preizkušancev v kohorti 2 je bila moških (78%), belcev (36%), črncev (31%) ali Azijcev (33%), stari so bili od 23 do 78 let (povprečje [SD]: 48 [13,7] let). Ob izhodišču je bila mediana virusne obremenitve  $4,5 \log_{10}$  kopij/ml (razpon od 1,28 do 5,70), mediana števila celic CD4<sup>+</sup> pa 195 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 3 do 1296). V kohorti 2 31% preizkušancev ni imelo nobenih popolnoma aktivnih učinkovin, 42% jih je imelo 1 popolnoma aktivno učinkovino in 28% jih je imelo 2 ali več popolnoma aktivnih učinkovin svojem izhodiščnem neuspešnem režimu.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preizkušancev v kohorti 1, ki je ob koncu obdobja funkcionalne monoterapije dosegel zmanjšanje HIV-1 RNA za  $\geq 0,5 \log_{10}$  kopij/ml od izhodišča. Rezultati analize primarnega opazovanega dogodka kažejo superiornost zdravila Sunlenca v primerjavi s placebom, kot prikazuje preglednica 4.

**Preglednica 4: Delež preizkušancev, ki so dosegli zmanjšanje virusne obremenitve  $\geq 0,5 \log_{10}$  (kohorta 1)**

|                                                                                                          | <b>Zdravilo Sunlenca<br/>(n = 24)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 12)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Delež preizkušancev, ki so dosegli zmanjšanje virusne obremenitve <math>\geq 0,5 \log_{10}</math></b> | 87,5 %                                | 16,7 %                      |
| <b>Razlika zdravljenja (95-% IZ); vrednost p</b>                                                         | 70,8 % (34,9 % do 90,0 %); p < 0,0001 |                             |

Rezultati v 26., 52. in 156. tednu so predstavljeni v preglednici 5 in preglednici 6.

**Preglednica 5: Virološki izidi (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml in < 200 kopij/ml) v 26.<sup>a</sup>, 52.<sup>b</sup> in 156.<sup>c</sup> tednu z zdravilom Sunlenca in OBR v preskušanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                                                               | <b>Zdravilo Sunlenca in OBR</b> |                             |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                               | <b>26. teden<br/>n = 36</b>     | <b>52. teden<br/>n = 36</b> | <b>156. teden<br/>n = 34<sup>d</sup></b> |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopij/ml</b>                                                             | 81 %                            | 83 %                        | 65 % <sup>e</sup>                        |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 200 kopij/ml</b>                                                            | 89 %                            | 86 %                        | 68 % <sup>f</sup>                        |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopij/ml<sup>g</sup></b>                                                 | 19 %                            | 14 %                        | 18 %                                     |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 200 kopij/ml<sup>g</sup></b>                                                | 11 %                            | 11 %                        | 15 %                                     |
| <b>V oknu 26., 52. ali 156. tedna ni viroloških podatkov</b>                                  | 0                               | 3 %                         | 18 %                                     |
| <b>Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti<sup>h</sup></b> | 0                               | 0                           | 3 %                                      |

|                                                                                                                                                             | Zdravilo Sunlenca in OBR |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|-----|
| Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov <sup>i</sup> in nazadnje razpoložljivi podatki za HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ali < 200 kopij/ml | 0                        | 3 % | 9 % |
| V oknu podatki manjkajo, a uporablja preizkušano zdravilo                                                                                                   | 0                        | 0   | 6 % |

- a Okno v 26. tednu je med 184. in 232. dnevom (vključno z njima).  
b Okno v 52. tednu je med 324. in 414. dnevom (vključno z njima).  
c Okno v 156. tednu je med 1052. in 1142. dnevom (vključno z njima).  
d Dva preizkušanca, ki sta zaključila sodelovanje v preskušanju CAPELLA pred 156. tednom, sta bila izključena iz analize.  
e Na podlagi manjkajoče = izključene analize za pripis manjkajočih vrednosti je po 156 tednih HIV-1 RNA < 50 kopij/ml imelo 82 % (23/28) preizkušancev.  
f Na podlagi manjkajoče = izključene analize za pripis manjkajočih vrednosti je po 156 tednih HIV-1 RNA < 200 kopij/ml imelo 86 % (24/28) preizkušancev.  
g Vključuje preizkušance, ki so imeli v oknu 26. tedna  $\geq 50$  kopij/ml ali v oknu 52. tedna  $\geq 200$  kopij/ml; preizkušance, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, preizkušance, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, in so imeli v času prekinitve virološko vrednost  $\geq 50$  kopij/ml oz.  $\geq 200$  kopij/ml.  
h Vključuje preizkušance, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.  
i Vključuje preizkušance, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

**Preglednica 6: Virološki izidi (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) po izhodiščnih sospremenljivkah v 26.<sup>a</sup>, 52.<sup>b</sup> in 156.<sup>c</sup> tednu z zdravilom Sunlenca in OBR v preskušanju CAPELLA (kohorta 1)**

|                                                            | Zdravilo Sunlenca in OBR |                     |                      |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                            | 26. teden<br>n = 36      | 52. teden<br>n = 36 | 156. teden<br>n = 34 |
| <b>Izhodiščna plazemska virusna obremenitev (kopij/ml)</b> |                          |                     |                      |
| ≤ 100.000                                                  | 86 % (25/29)             | 86 % (25/29)        | 67 % (18/27)         |
| > 100.000                                                  | 57 % (4/7)               | 71 % (5/7)          | 57 % (4/7)           |
| <b>Izhodiščna vrednost CD4+ (celic/mm<sup>3</sup>)</b>     |                          |                     |                      |
| < 200                                                      | 78 % (21/27)             | 78 % (21/27)        | 58 % (15/26)         |
| ≥ 200                                                      | 89 % (8/9)               | 100 % (9/9)         | 88 % (7/8)           |
| <b>Izhodiščni profil odpornosti INSTI</b>                  |                          |                     |                      |
| Z odpornostjo proti INSTI                                  | 85 % (23/27)             | 81 % (22/27)        | 62 % (16/26)         |
| Brez odpornosti proti INSTI                                | 63 % (5/8)               | 88 % (7/8)          | 71 % (5/7)           |
| <b>Število popolnoma aktivnih ARV učinkovin v OBR</b>      |                          |                     |                      |
| 0                                                          | 67 % (4/6)               | 67 % (4/6)          | 67 % (4/6)           |
| 1                                                          | 86 % (12/14)             | 79 % (11/14)        | 58 % (7/12)          |
| ≥ 2                                                        | 81 % (13/16)             | 94 % (15/16)        | 69 % (11/16)         |
| <b>Uporaba DTG in/ali DRV v OBR</b>                        |                          |                     |                      |
| Z DTG in DRV                                               | 83 % (10/12)             | 83 % (10/12)        | 58 % (7/12)          |
| Z DTG, brez DRV                                            | 83 % (5/6)               | 83 % (5/6)          | 60 % (3/5)           |
| Brez DTG, z DRV                                            | 78 % (7/9)               | 89 % (8/9)          | 67 % (6/9)           |
| Brez DTG ali DRV                                           | 78 % (7/9)               | 78 % (7/9)          | 75 % (6/8)           |

ARV = protiretrovirusno; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = zaviralci prenosa zapisa integrale;

OBR = optimizirani osnovni režim

- a Okno v 26. tednu je med 184. in 232. dnevom (vključno z njima).  
b Okno v 52. tednu je med 324. in 414. dnevom (vključno z njima).  
c Okno v 156. tednu je med 1052. in 1142. dnevom (vključno z njima).

V kohorti 1 je bila v 26., 52. in 156. tednu povprečna sprememba števila celic CD4+ glede na izhodišče 81 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –101 do 522), 82 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –194 do 467) oziroma 157 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –93 do 659).

V kohorti 2 je v 26., 52. in 156. tednu 81 % (29/36), 72 % (26/36) oziroma 58 % (21/36) preizkušancev doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča pa je bila 98 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –103 do 459), 113 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –124 do 405) oziroma 173 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: –168 do 455).

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sunlenca za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Na podlagi farmakokinetične analize populacije so bile izpostavljenosti lenakapavirju ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{max}}$  in  $C_{\text{trough}}$ ) pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z okužbo s HIV-1 v primerjavi s preizkušanci brez okužbe s HIV-1 večje za 29 % do 84 %.

### Absorpcija

#### *Peroralna uporaba*

Lenakapavir se po peroralni uporabi absorbira z največjo koncentracijo v plazmi približno 4,0 ure po dajanju zdravila Sunlenca. Absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi lenakapavirja je majhna (približno 6 do 10 %). Lenakapavir je substrat P-gp.

Vrednosti  $AUC$ ,  $C_{\text{max}}$  in  $T_{\text{max}}$  za lenakapavir so bile po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (~400 kcal, 25 % maščobe) ali z visoko vsebnostjo maščob (~1000 kcal, 50 % maščobe) primerljive s tistimi na tešče. Peroralni lenakapavir se lahko daje ne glede na hrano.

#### *Subkutana uporaba*

Lenakapavir se po subkutanem dajanju popolnoma absorbira. Zaradi počasnega sproščanja z mesta subkutane aplikacije je absorpcijski profil subkutano apliciranega lenakapavirja kompleksen, pri čemer se največja koncentracija v plazmi pojavi 84 dni po odmerku.

#### *Farmakokinetični parametri*

Simulirane izpostavljenosti lenakapavirju v stanju dinamičnega ravnovesja po priporočenem režimu odmerjanja pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih z virusom HIV so navedene v preglednici 7.

### **Preglednica 7: Farmakokinetični parametri lenakapavirja po peroralnem in subkutanem dajanju**

| Parameter<br>povprečje (% CV) <sup>a</sup> | 1. in 2. dan: 600 mg (peroralno), 8. dan: 300 mg (peroralno) 15. dan: 927 mg (s.c.) |                               |                                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                            | 1. dan do 15. dne                                                                   | 15. dan do konca<br>6. meseca | Stanje dinamičnega<br>ravnovesja |
| $C_{\text{max}}$<br>(ng/ml)                | 69,6 (56)                                                                           | 87 (71,8)                     | 97,2 (70,3)                      |
| $AUC_{\text{tau}}$<br>(h•ng/ml)            | 15.600 (52,9)                                                                       | 250.000 (66,6)                | 300.000 (68,5)                   |
| $C_{\text{trough}}$<br>(ng/ml)             | 35,9 (56,8)                                                                         | 32,7 (88)                     | 36,2 (90,6)                      |

CV = koeficient variacije; s.c. = subkutano

a Simulirane izpostavljenosti z uporabo populacijske FK-analize.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve lenakapavirja v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušancih, okuženih z virusom HIV-1, je bil 976 litrov.

Lenakapavir se močno veže na plazemske beljakovine (približno 99,8 % na podlagi podatkov in vivo).

## Biotransformacija

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega lenakapavirja zdravim preizkušancem so 76 % celotne radioaktivnosti zaznali v blatu in < 1 % v urinu. Prevladujoča snov v plazmi (69 %) in blatu (33 %) je bila nespremenjen lenakapavir. Presnova je imela manjšo vlogo pri izločanju lenakapavirja. Lenakapavir se je presnavljal z oksidacijo, N-dealkilacijo, hidrogenacijo, hidrolizo amida, glukuronidacijo, konjugacijo heksoze, konjugacijo pentoze in konjugacijo glutationa, zlasti preko CYP3A in UGT1A1. Noben posamezen presnovek v obtoku ni predstavljal > 10 % izpostavljenosti zdravilu v plazmi.

## Izločanje

Mediana razpolovne dobe po peroralni in subkutani uporabi je bila od 10 do 12 dni oziroma 8 do 12 tednov. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri intenzivno predhodno zdravljenih preizkušanih, okuženih z virusom HIV-1, je bil očistek lenakapavirja 3,62 l/h.

## Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po peroralni uporabi je nelinearna in v razponu odmerkov od 50 do 1800 mg manj kot sorazmerna z odmerkom.

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po subkutani injekciji (309 mg/ml) je v razponu odmerkov od 309 do 927 mg sorazmerna z odmerkom.

## Druge posebne populacije

### *Starost, spol in rasa*

Populacijske farmakokinetične analize z uporabo podatkov iz preskušanj pri odraslih, vključno z omejenim številom starejših preizkušancev ( $n = 5$ ;  $\geq 65$  do 78 let), niso razkrile nobenih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lenakapavirju zaradi starosti, spola, rase/etnične pripadnosti ali telesne mase.

### *Jetrna okvara*

Farmakokinetiko enkratnega 300-mg peroralnega odmerka lenakapavirja so ovrednotili v namenskem preskušanju 1. faze pri preizkušanih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu). Povprečne izpostavljenosti lenakapavirju (skupnemu in nevezanemu) so bile pri preizkušanih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) od 1,47-krat do 2,84-krat večje za  $AUC_{inf}$  oz. od 2,61-krat do 5,03-krat večje za  $C_{max}$  v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem jeter. Vendar se na podlagi odziva na izpostavljenost lenakapavirju to povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) niso proučili (glejte poglavje 4.2).

### *Ledvična okvara*

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 300 mg lenakapavirja so ovrednotili v namenski študiji pri preizkušanih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 15$  in < 30 ml/minuto). Izpostavljenosti lenakapavirju so se pri preizkušanih s hudo ledvično okvaro v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic povečale (84 % za  $AUC_{inf}$  oz. 162 % za  $C_{max}$ ), vendar se povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, vključno s tistimi na dializi, niso raziskali (glejte poglavje 4.2). Ker se približno 99,8 % lenakapavirja veže na beljakovine, se ne pričakuje, da bi dializa spremenila izpostavljenost lenakapavirju.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V običajnih testih genotoksičnosti lenakapavir ni bil mutagen ali klastogen.

Lenakapavir ni bil kancerogen niti v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2 z odmerki do 300 mg/kg/odmerek enkrat na 13 tednov, kar je povzročilo približno 60-krat večjo izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku (RHD – Recommended Human Dose).

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so bili na mestih injiciranja pri živalih, ki so jim dali 927 mg/kg/odmerek vsakih 13 tednov, prisotni subkutani primarni sarkomi, inducirani z zdravljenjem z lenakapavirjem, povezani s fibrozo in vnetjem. Pri 11/110 živalih so se sarkomi pojavili pri velikem odmerku, pri čemer je imela vsaka žival do 16 mest injiciranja – kar ustreza incidenci < 1 % vseh mest injiciranja pri živalih pri velikem odmerku. Koncentracije zdravila na depo mestih injiciranja je težko določiti, vendar sistemsko odmerek 927 mg/kg ustreza 44-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Pri ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – No-Observed Adverse Effect Level) 309 mg/kg/odmerek ustreza 25-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Podgane so nagnjene k tvorbi sarkomov na subkutanih mestih injiciranja, vendar ob upoštevanju dolgotrajnosti depoja zdravila pri ljudeh kliničnega pomena ni mogoče izključiti. Neoplazem, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo lenakapavirju pri katerem koli odmerku, ni bilo.

Pri potomcih samic podgan in kuncev, ki so jim dajali lenakapavir med brejostjo, ni bilo opaziti toksikološko pomembnih učinkov na opazovane dogodke, kar zadeva razvoj ploda.

Pri podganah izpostavljenost lenakapavirju, ki je bila do 8-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na plodnost samcev in samic. Pri podganah in kuncih izpostavljenost, ki je bila do 21-krat oz. 172-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku, ni vplivala na embriofetalni razvoj. Pri podganah do 7-krat večja izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku ni vplivala na prenatalni in postnatalni razvoj.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili prenos lenakapavirja z mater na novorojene podganje mladiče, vendar ni znano, ali se je prenos zgodil preko posteljice ali mleka, zato možnost prehajanja lenakapavirja v posteljico ali izločanja v mleko pri ljudeh ni znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol (E421)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
kopovidon  
magnezijev stearat (E572)  
poloksamer

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Sunlenca tablete so pakirane v za otroke varen prozoren pretisni omot iz PVC-ja/aluminija/kartona. Pretisni omot je pakiran s sušilnim sredstvom iz silikagela v fleksibilni laminirani vrečici. Velikosti pakiranja 5 tablet.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1671/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. avgust 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje  
lenakapavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena enoodmerna viala vsebuje natrijev lenakapavir, ki ustreza količini 463,5 mg lenakapavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi makrogol (E1521) in vodo za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
2 enoodmerni viali  
2 pripomočka za dostop do vial  
2 injekcijski brizgi  
2 injekcijski igli

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1671/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje  
**lenakapavir**  
**s.c.**

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**POMOŽNA KARTICA – samo za zdravstvene delavce**  
**NAVODILO ZA UPORABO (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)**

### 1. IME ZDRAVILA

Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje  
lenakapavir

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

463,5 mg/1,5 ml

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

VIALA ×2



PRIPOMOČEK ZA DOSTOP DO VIALE ×2



INJEKCIJSKA BRIZGA ×2



22 G, 13-mm INJEKCIJSKA IGLA ×2



**OPOMBA:** vse komponente so za enkratno uporabo

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za zdravstvene delavce  
NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA

#### POZOR!

- Za celoten odmerek sta potrebni **DVE 1,5-ml injekciji**.
- Obvezna je uporaba **PRIPOMOČKA ZA DOSTOP DO VIALE**.

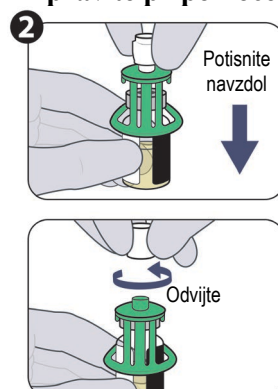
#### Prepričajte se, da:

- Viala in pripravljena injekcijska brizga vsebujeta **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**.
- Vsebine **niso poškodovane**.
- Zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

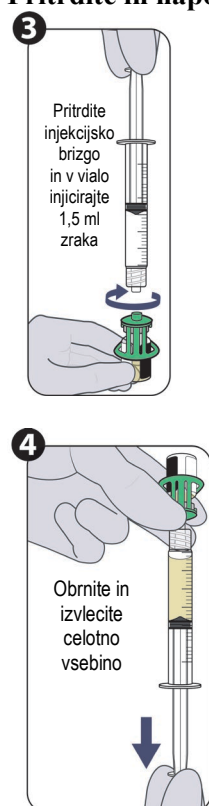
## Pripravite vialo



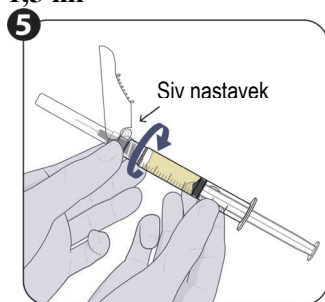
## Pripravite pripomoček za dostop do vialo



## Pritrdite in napolnite injekcijsko brizgo



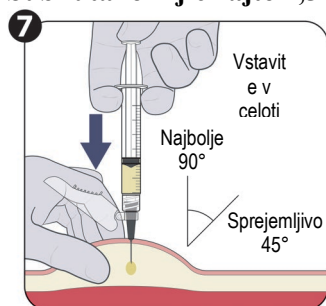
**Pritrdite 22 G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml**



**Očistite mesto za injiciranje na bolnikovem trebuhu**



**Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Sunlenca**



**Dajte 2. injekcijo**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA IN VREČICA (FILMSKO OBLOŽENA TABLETA)****1. IME ZDRAVILA**

Sunlenca 300 mg filmsko obložene tablete  
lenakapavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev lenakapavir, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

5 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Raztrgajte ali s škarjami prerežite po črtkani črti. [Samo vrečica]

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1671/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sunlenca [samo škatla]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo škatla]

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN  
[samo škatla]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT (pretisni omot s 5 tabletami)**

**1. IME ZDRAVILA**

Sunlenca 300 mg filmsko obložene tablete  
lenakapavir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

1. dan – vzemite dve tableti

Datum: / /

2. dan – vzemite dve tableti

Datum: / /

8. dan – vzemite eno tableto

Datum: / /

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje lenakapavir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Sunlenca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Sunlenca
3. Kako se daje zdravilo Sunlenca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sunlenca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sunlenca in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sunlenca vsebuje učinkovino lenakapavir. To je protiretrovirusno zdravilo, znano kot kapsidni zaviralec.

Zdravilo Sunlenca je zdravilo z dolгим delovanjem in **se uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili** za zdravljenje virusa humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV) oziroma virusa, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

Uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV pri odraslih z omejenimi možnostmi zdravljenja (na primer, kadar druga protiretrovirusna zdravila niso dovolj učinkovita ali niso primerna).

Zdravljenje z zdravilom Sunlenca v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se funkcija vašega imunskega sistema (naravna obramba telesa) izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Sunlenca**

##### **Zdravila Sunlenca ne smete prejeti**

- če ste alergični na lenakapavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
  - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
  - **karbamazepin, fenitoin**, ki se uporabljata za preprečevanje epileptičnih napadov
  - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Zdravila Sunlenca ne smete prejeti in zdravniku takoj povejte, če menite, da to velja za vas.

## Opozorila in varnostni ukrepi

### Pred začetkom uporabe zdravila Sunlenca se posvetujte z zdravnikom

- Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste kadarkoli imeli hudo bolezen jeter ali če so preiskave pokazale težave z jetri. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali vas bo zdravil z zdravilom Sunlenca.

### Med uporabo zdravila Sunlenca

Ko začnete uporabljati zdravilo Sunlenca, bodite pozorni na:

- **Znake vnetja ali okužbe.**

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika. Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

- **Reakcije na mestu injiciranja zdravila Sunlenca.**

→ Na mestu injiciranja se lahko pojavi zatrdlina ali izboklina. V nekaterih primerih so bile te izbokline prisotne več kot eno leto, v nekaterih primerih pa se lahko zgodi, da morda sploh ne izginejo. Če izboklina ne izgine do naslednjega injiciranja, opozorite zdravnika. Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

### Pomembni so redni termini

Pomembno je, da se **udeležite načrtovanih terminov**, da boste prejeli zdravilo Sunlenca injekcija, nadzorovali okužbo s HIV in preprečili poslabšanje bolezni. Posvetujte se z zdravnikom, če razmišljate o prenehanju zdravljenja. Če zamujate s prejemom zdravila Sunlenca injekcija ali če prenehate prejemati zdravilo Sunlenca, boste morali jemati druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV in za zmanjšanje tveganja za razvoj virusne odpornosti.

### Otroci in mladostniki

Otrokom, starim manj kot 18 let, ne dajajte tega zdravila. Uporabe zdravila Sunlenca pri bolnikih, starih manj kot 18 let, še niso preučili, zato ni znano, kako varno in učinkovito je zdravilo pri tej starostni skupini.

### Druga zdravila in zdravilo Sunlenca

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Sunlenca lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Zato imajo lahko zdravilo Sunlenca ali druga zdravila manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave koncentracije v krvi.

### Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Sunlenca:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin** – uporabljata se za preprečevanje epileptičnih napadov
- **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne smete prejeti zdravila Sunlenca in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

### **Še zlasti obvestite zdravnika, če jemljete:**

- antibiotike, ki vsebujejo:
  - rifabutin
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov (krčev) in vsebujejo
  - okskarbazepin ali fenobarbital
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV in vsebujejo
  - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ali etravirin
- zdravila za zdravljenje migrenskih glavobolov, ki vsebujejo
  - dihidroergotamin ali ergotamin
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije in vsebuje
  - sildenafil ali tadalafil
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in vsebuje
  - vardenafil
- kortikosteroide (znani tudi kot »steroidi«), ki se jemljejo peroralno ali dajejo z injekcijo in se uporabljajo za zdravljenje alergij, vnetnih črevesnih bolezni in drugih različnih bolezni, ki vključujejo vnetja v vašem telesu, in vsebujejo:
  - deksametazon ali hidrokortizon/kortizon
- zdravila za zniževanje holesterola, ki vsebujejo
  - lovastatin ali simvastatin
- antiaritmike za zdravljenje težav s srcem, ki vsebujejo
  - digoksin
- zdravila, ki se uporabljajo za pomoč pri spanju in vsebujejo:
  - midazolam ali triazolam
- antikoagulate, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov in vsebujejo:
  - rivaroksaban, dabigatran ali edoksaban

→ **Povejte zdravniku, če uporabljate katero od teh zdravil** ali če med zdravljenjem z zdravilom Sunlenca začete jemati katero od teh zdravil. Ne prekinite nobenega zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

**Zdravilo Sunlenca je zdravilo z dolgotrajnim delovanjem.** Če se po pogovoru z zdravnikom odločite, da prenehate z zdravljenjem ali preidete na drugo zdravljenje, morate vedeti, da lahko nizke ravni lenakapavirja (učinkovina v zdravilu Sunlenca) ostanejo v vašem sistemu še več mesecev po zadnji injekciji. Te ravni, ki ostajajo nizke, ne bi smele vplivati na druga protiretrovirusna zdravila, ki jih pozneje jemljete za zdravljenje okužbe s HIV. Na nekatera druga zdravila pa lahko vplivajo nizke ravni lenakapavirja v vašem sistemu, če jih vzamete v 9 mesecih po zadnji injekciji zdravila Sunlenca. Ko prenehate z zdravljenjem z zdravilom Sunlenca, se morate posvetovati z zdravnikom glede tega, ali so druga zdravila varna za vas.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kot previdnostni ukrep se med nosečnostjo izogibajte uporabi zdravila Sunlenca, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o dojenju, **se o tem čim prej posvetujte z zdravnikom.**

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Sunlenca vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

## Zdravilo Sunlenca vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako se daje zdravilo Sunlenca

Zdravilo Sunlenca se **uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili** za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik vam bo svetoval, katera druga zdravila morate jemati za zdravljenje okužbe s HIV in kdaj jih morate jemati.

Vaše zdravljenje z zdravilom Sunlenca se začne s tabletami, ki jih vzamete skozi usta, in nadaljuje z injekcijami, ki vam jih da zdravnik ali medicinska sestra, kot je opisano spodaj.

**Preden vzamete tablete, se posvetujte z zdravnikom.** Svetoval vam bo, kdaj začeti jemati tablete in kdaj bo načrtovan vaš termin za prve injekcije.

### 1. dan zdravljenja:

- dve tableti, ki ju vzamete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### 2. dan zdravljenja:

- dve tableti, ki ju vzamete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### 8. dan zdravljenja:

- ena tableta, ki jo vzamete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### 15. dan zdravljenja:

- dve injekciji, ki ju dobite ob istem času v trebuh, ki vam ju da zdravnik ali medicinska sestra.

### Vsaki 6 mesecev:

- dve injekciji, ki ju dobite ob istem času v trebuh, ki vam ju da zdravnik ali medicinska sestra.

## Če ste prejeli preveč zdravila Sunlenca injekcija

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Če ste zaskrbljeni, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

## Če izpustite injiciranje zdravila Sunlenca

- Pomembno je, da **vsaki 6 mesecev pridete na načrtovani termin**, da boste prejeli injekcije zdravila Sunlenca. To bo pomagalo obvladovati okužbo s HIV in preprečiti poslabšanje vaše bolezni.
- Če menite, da na termin za injiciranje ne boste mogli priti, čim prej pokličite zdravnika, da se pogovorite o možnostih zdravljenja.

Če izpustite tableto ali po jemanju bruha, glejte navodilo za uporabo zdravila Sunlenca tablete.

## Če prenehate prejemati zdravilo Sunlenca

Ne prenehajte jemati zdravila Sunlenca, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prejemajte zdravilo Sunlenca injekcije tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Prenehanje jemanja zdravila Sunlenca lahko resno vpliva na način delovanja prihodnjih zdravljenj za HIV.

→ Posvetujte se zdravniku, če želite prenehati prejemati zdravilo Sunlenca injekcije.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika**

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko kmalu po začetku zdravljenja HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.
- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**, ko imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
  - oslabelost mišic
  - oslabelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu
  - neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije), tresavica ali hiperaktivnost

→ Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, **takoj obvestite zdravnika.**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki**

*(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- **Reakcije na mestu injiciranja zdravila Sunlenca.**  
Simptomi lahko vključujejo:
  - bolečino in nelagodje
  - zatrdlino ali izboklino, ki lahko izgine pozneje kot druge reakcije na mestu injiciranja ali morda sploh ne izgine
  - vnetne reakcije, kot so pordelost, srbečica in oteklina
  - odprto razjedo na koži

#### **Pogosti neželeni učinki**

*(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- **občutek siljenja na bruhanje** (*navzea*)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Sunlenca

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sunlenca**

Učinkovina je lenakapavir. Ena enoodmerna viala vsebuje 463,5 mg lenakapavirja.

Druge sestavine zdravila so

makrogol (E1521), voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Sunlenca in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sunlenca raztopina za injiciranje (injekcija) je bistra, rumena do rjava raztopina brez vidnih delcev. Zdravilo Sunlenca je na voljo v dveh steklenih vialah, od katerih vsaka vsebuje 1,5 ml raztopine za injiciranje. Ti viali sta vključeni v komplet za odmerjanje, ki vsebuje tudi 2 pripomočka za dostop do vial (pripomoček, ki bo zdravniku ali medicinski sestri omogočil, da zdravilo Sunlenca povleče iz vial), 2 injekcijski brizgi za enkratno uporabo in 2 injekcijski igli.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irski

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Navodila za uporabo – zdravilo Sunlenca 464 mg raztopina za injiciranje

#### Pakiranje vsebuje

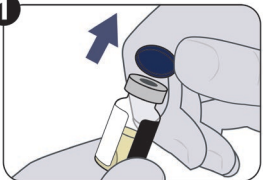
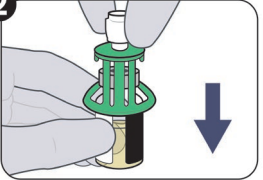
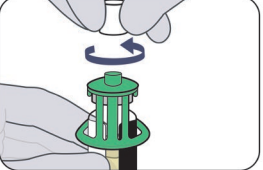
|                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 x viala                         |   |
| 2 x pripomoček za dostop do viala |   |
| 2 x injekcijska brizga            |  |
| 2 x 22 G, 13-mm injekcijska igla  |   |

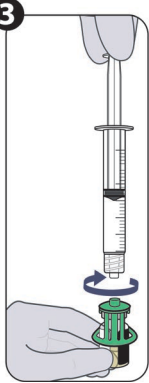
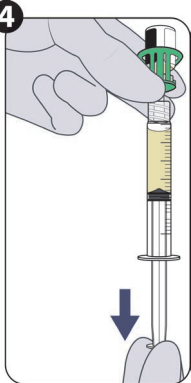
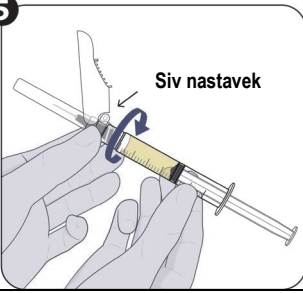
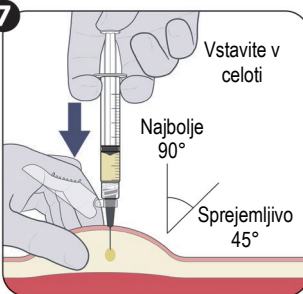
Vse komponente so za enkratno uporabo.

Za celotni odmerek sta potrebni **dve injekciji po 1,5 ml**. Obvezna je uporaba **pripomočka za dostop do viala**.

#### Prepričajte se, da:

- viala in pripravljena injekcijska brizga vsebujeta **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**;
- vsebovani deli **niso poškodovani**;
- zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

| 1. Pripravite vialo                                                                 |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|  | Odstranite pokrov.                           |
|  | Z alkoholnim robčkom obrišite zamašek viala. |
| 2. Pripravite pripomoček za dostop do viala                                         |                                              |
|  | Potisnite navzdol.                           |
|  | Odvijte.                                     |

|                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3., 4. Pritrdite in napolnite injekcijsko brizgo</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                        |
| <br> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pritrdite injekcijsko brizgo in v vialo injicirajte 1,5 ml zraka.</li> <li>• Obrnite in izvlecite celotno vsebino.</li> </ul> |
| <b>5. Pritrdite 22 G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml</b>                                                      |                                                                                                                                                                        |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                        |
| <b>6. Očistite mesto za injiciranje na bolnikovem trebuhu</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |
|                                                                                     | Možna mesta injiciranja (vsaj 5 cm od popka)                                                                                                                           |
| <b>7. Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Sunlenca</b>                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                        |

## 8. Dajte 2. injekcijo

8



## Navodilo za uporabo

### Sunlenca 300 mg filmsko obložene tablete lenakapavir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Sunlenca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sunlenca
3. Kako jemati zdravilo Sunlenca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sunlenca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sunlenca in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sunlenca vsebuje učinkovino lenakapavir. To je protiretrovirusno zdravilo, znano kot kapsidni zaviralec.

Zdravilo Sunlenca **se uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili** za zdravljenje virusa humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV) oziroma virusa, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

Uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV pri odraslih z omejenimi možnostmi zdravljenja (na primer, kadar druga protiretrovirusna zdravila niso dovolj učinkovita ali niso primerna).

Zdravljenje z zdravilom Sunlenca v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se funkcija vašega imunskega sistema (naravna obramba telesa) izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

Zdravnik vam bo svetoval, da vzamete zdravilo Sunlenca tablete, preden boste prvič prejeli zdravilo Sunlenca injekcija.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sunlenca**

##### **Ne jemljite zdravila Sunlenca**

- če ste alergični na lenakapavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)

- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
  - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
  - **karbamazepin, fenitoin**, ki se uporabljata za preprečevanje epileptičnih napadov
  - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Ne jemljite zdravila Sunlenca in o tem nemudoma obvestite zdravnika, če menite, da to velja za vas.

## Opozorila in varnostni ukrepi

### Pred začetkom jemanja zdravila Sunlenca se posvetujte z zdravnikom

- Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste kadar koli imeli hudo bolezen jeter ali če so preiskave pokazale težave z jetri. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali vas bo zdravil z zdravilom Sunlenca.

### Med uporabo zdravila Sunlenca

Ko začnete jemati zdravilo Sunlenca, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe.**

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika. Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

### Otroci in mladostniki

Otrokom, starim manj kot 18 let, ne dajajte tega zdravila. Uporabe zdravila Sunlenca pri bolnikih, starih manj kot 18 let, še niso preučili, zato ni znano, kako varno in učinkovito je zdravilo pri tej starostni skupini.

### Druga zdravila in zdravilo Sunlenca

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Sunlenca lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Zato imajo lahko zdravilo Sunlenca ali druga zdravila manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave ravni v krvi.

### Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Sunlenca:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin** – uporabljata se za preprečevanje epileptičnih napadov
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Če jemljete katero koli od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Sunlenca in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

### Še zlasti obvestite zdravnika, če jemljete:

- antibiotike, ki vsebujejo:
  - rifabutin
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov (krčev) in vsebujejo
  - okskarbazepin ali fenobarbital

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje HIV in vsebujejo
  - atazanavir/kobicistat, efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir ali etravirin
- zdravila za zdravljenje migrenskih glavobolov, ki vsebujejo
  - dihidroergotamin ali ergotamin
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije in vsebuje
  - sildenafil ali tadalafil
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in vsebuje
  - vardenafil
- kortikosteroide (znani tudi kot »steroidi«), ki se jemljejo peroralno ali dajejo z injekcijo in se uporabljajo za zdravljenje alergij, vnetnih črevesnih bolezni in drugih različnih bolezni, ki vključujejo vnetja v vašem telesu in vsebujejo:
  - deksametazon ali hidrokortizon/kortizon
- zdravila za zniževanje holesterola, ki vsebujejo
  - lovastatin ali simvastatin
- antiaritmike za zdravljenje težav s srcem, ki vsebujejo
  - digoksin
- zdravila, ki se uporabljajo za pomoč pri spanju in vsebujejo:
  - midazolam ali triazolam
- antikoagulate, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov in vsebujejo:
  - rivaroksaban, dabigatran ali edoksaban

→ **Povejte zdravniku, če uporabljate katero od teh zdravil** ali če med zdravljenjem z zdravilom Sunlenca začete jemati katero od teh zdravil. Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kot previdnostni ukrep se med nosečnostjo izogibajte uporabi zdravila Sunlenca, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o dojenju, **se o tem čim prej posvetujte z zdravnikom.**

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Sunlenca vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **Zdravilo Sunlenca vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilno zdravilo Sunlenca**

Zdravilo Sunlenca se **uporablja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili** za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik vam bo svetoval, katera druga zdravila morate jemati za zdravljenje okužbe s HIV in kdaj jih morate jemati.

Vaše zdravljenje z zdravilom Sunlenca se začne s tabletami, ki jih vzamete skozi usta, in nadaljuje z injekcijami, ki vam jih da zdravnik ali medicinska sestra, kot je opisano spodaj.

**Preden vzamete tablete, se posvetujte z zdravnikom.** Svetoval vam bo, kdaj začeti jemati tablete in kdaj bo načrtovan vaš termin za prve injekcije.

**1. dan zdravljenja:**

- dve tableti, ki ju zaužijete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

**2. dan zdravljenja:**

- dve tableti, ki ju zaužijete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

**8. dan zdravljenja:**

- ena tableta, ki jo zaužijete skozi usta. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

**15. dan zdravljenja:**

- dve injekciji, ki ju dobite ob istem času v trebuh, ki vam ju da zdravnik ali medicinska sestra.

**Vsaki 6 mesecev:**

- dve injekciji, ki ju dobite ob istem času v trebuh, ki vam ju da zdravnik ali medicinska sestra.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sunlenca, kot bi smeli**

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste zaužili odmerek zdravila Sunlenca, večji od priporočenega, morda obstaja večje tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

**Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Sunlenca.**

Če ste pozabili vzeti tablete, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če bruhate v 3 urah po zaužitju zdravila Sunlenca tablete, se takoj posvetujte z zdravnikom in vzemite še dve tableti. Če bruhate več kot 3 ure po jemanju zdravila Sunlenca, vam tablet ni treba vzeti do naslednje načrtovane tablete ali injekcije.

**Če izpustite injiciranje zdravila Sunlenca**

- Pomembno je, da **vsaki 6 mesecev pridete na načrtovani termin**, da boste prejeli injekcije zdravila Sunlenca. To bo pomagalo obvladovati okužbo s HIV in preprečiti poslabšanje vaše bolezni.
- Če menite, da na termin za injiciranje ne boste mogli priti, čim prej pokličite zdravnika, da se pogovorite o možnostih zdravljenja.

**Ne prenehajte jemati zdravila Sunlenca**

Ne prenehajte jemati zdravila Sunlenca tablete, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Sunlenca lahko resno vpliva na način delovanja prihodnjih zdravljenj za HIV.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika**

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko kmalu po začetku zdravljenja HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.

- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**, ko imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
  - oslabeledost mišic
  - oslabeledost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu
  - neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije), tresavica ali hiperaktivnost

→ Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, **takoj obvestite zdravnika.**

#### **Pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- **občutek siljenja na bruhanje** (*navzea*)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Sunlenca**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sunlenca**

Učinkovina je lenakapavir. Ena tableta vsebuje natrijev lenakapavir, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

Druge sestavine zdravila so

#### *Jedro tablete*

Manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), natrijeva kroskarmeloza (E468), kopovidon, magnezijev stearat (E572), poloksamer (glejte poglavje 2, *Zdravilo Sunlenca vsebuje natrij*).

#### *Filmska obloga*

Polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

## **Izgled zdravila Sunlenca in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sunlenca filmsko obložene tablete so filmsko obložene tablete bež barve, v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni strani tablete in »62L« na drugi strani tablete. Zdravilo Sunlenca je na voljo v pretisnem omotu s 5 tabletami, obdanimi s pretisno kartico. Pretisni omot je nameščen v vrečici iz folije. Vrečica iz folije vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate za zaščito tablet hraniti v vrečici iz folije. Silikagel je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.