

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUNLENCA 464 mg enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek dozluk flakon 1,5 mL içinde 463,5 mg lenakapavire eşdeğer 473,1 mg lenakapavir sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin listesi için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Berrak, sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SUNLENCA enjeksiyon, diğer antiretroviral(ler) ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere, baskılayıcı bir antiviral rejim oluşturmanın başka şekilde mümkün olmadığı çoklu ilaç direnci gösteren HIV-1 enfeksiyonu olan yetişkinlerin tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından reçete edilmelidir.

Her bir enjeksiyon, bir sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır.

Lenakapavir başlatılmadan önce, sağlık mesleği mensubu gerekli enjeksiyon programını kabul eden hastaları dikkatle seçmelidir ve hastaları planlanan dozlama vizitlerine uyumun viral baskılanmayı korumanın yanı sıra atlanan dozlarla ilişkili viral geri tepme ve potansiyel direnç gelişmesi riskini azaltma açısından önemi konusunda bilgilendirmelidir. Ayrıca sağlık

mesleği mensubu, viral geri tepme ve potansiyel direnç gelişmesi riskinin daha da azaltılması için optimize edilmiş bir arka plan rejimine (OAPR) uyumun önemi hakkında da hastaları bilgilendirmelidir.

SUNLENCA ile tedavinin bırakılması durumunda, son SUNLENCA enjeksiyonundan en geç 28 hafta sonra, mümkünse tamamen baskılayıcı alternatif bir antiretroviral rejimin benimsenmesi son derece önemlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Başlangıç

Tedavinin 1. ve 2. gününde önerilen SUNLENCA dozu, oral yoldan alınan 600 mg/gündür. Tedavinin 8. gününde önerilen doz, oral yoldan alınan 300 mg'dır. Daha sonra tedavinin 15. gününde önerilen doz, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 927 mg'dır.

Oral tabletler yemekle birlikte veya yemekten ayrı olarak alınabilir (bkz. SUNLENCA 300 mg Film Kaplı Tablet KÜB).

İdame

Önerilen doz, son enjeksiyon tarihinden itibaren 6 ayda (26 haftada) bir (+/- 2 hafta) subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 927 mg SUNLENCA'dır.

Tablo 1: SUNLENCA için önerilen tedavi rejimi: başlangıç ve idame dozlama programı

Tedavi zamanı	
SUNLENCA dozu: başlangıç	
1. Gün	Oral yoldan 600 mg (2 x 300 mg'lık tablet)
2. Gün	Oral yoldan 600 mg (2 x 300 mg'lık tablet)
8. Gün	Oral yoldan 300 mg (1 x 300 mg'lık tablet)
15. Gün	927 mg'lık subkütan enjeksiyon (2 x 1,5 mL'lik enjeksiyon ^a)
SUNLENCA dozu: idame	
6 ayda bir (26 hafta) ^b +/- 2 hafta	927 mg'lık subkütan enjeksiyon (2 x 1,5 mL'lik enjeksiyon ^a)

^a Her biri abdomende ayrı bir bölgeye yapılan iki enjeksiyon.

^b Son enjeksiyonun yapıldığı tarihten itibaren.

Atlanan doz

İdame dönemi sırasında, son enjeksiyondan itibaren 28 haftadan fazla bir zaman geçmişse ve SUNLENCA tedavisine devam edilmesi klinik açıdan uygunsa, rejim 1. günden yeniden başlatılmalıdır (bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli

Yalnızca subkütan yoldan uygulanır.

SUNLENCA enjeksiyonları (her biri ayrı bir bölgeye olmak üzere iki enjeksiyon), mutlaka bir sağlık mesleği mensubu tarafından ve subkütan yoldan abdomene uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6). SUNLENCA enjeksiyonları intradermal yoldan UYGULANMAMALIDIR (bkz. bölüm 4.4). Hazırlama ve uygulama talimatları için, kullanma talimatında yer alan “Uygulama Talimatları”na bakınız. “Uygulama Talimatları”, enjeksiyon kitinde bir kart olarak da yer almaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi $[CrCl] \geq 15$ mL/dak) olan hastalarda SUNLENCA için doz ayarlaması gerekli değildir. SUNLENCA son dönem böbrek yetmezliği ($CrCl < 15$ mL/dak veya renal replasman tedavisi altında) olan hastalarda araştırılmadığından (bkz. Bölüm 5.2), SUNLENCA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A veya B) olan hastalarda SUNLENCA için doz ayarlaması gerekli değildir. SUNLENCA şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmadığından (bkz. Bölüm 5.2), SUNLENCA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

SUNLENCA’nın 18 yaş altı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Bu konuda veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda SUNLENCA için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

Aşağıdakiler gibi güçlü CYP3A, P-gp ve UGT1A1 indükleyicileriyle birlikte uygulama durumunda kontrendikedir:

- antimikobakteriyeller: rifampisin
- antikonvülzanlar: karbamazepin, fenitoin
- Bitkisel ürünler: sarı kantaron (St. John’s wort, *Hypericum perforatum*) (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin bırakılması sonrasında direnç riski

SUNLENCA ile tedavinin bırakılması durumunda viral direnç gelişmesi riskinin en aza indirilmesi için, son SUNLENCA enjeksiyonundan en geç 28 hafta sonra, mümkünse tamamen baskılayıcı alternatif bir antiretroviral rejimin benimsenmesi son derece önemlidir.

Virolojik başarısızlık şüphesi olan durumlarda, mümkünse alternatif bir rejim benimsenmelidir.

Lenakapavirin bırakılmasından sonra diğer tıbbi ürünlerin kullanımı

SUNLENCA tedavisi bırakıldığı takdirde, hastaların sistemik dolaşımında uzun süre rezidüel lenakapavir konsantrasyonları bulunabilir. Bu konsantrasyonlar, SUNLENCA'nın son subkütan dozundan sonraki 9 ay içinde başlatılan diğer tıbbi ürünlere (duyarlı CYP3A substratları) maruziyeti etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu konsantrasyonların SUNLENCA bırakıldıktan sonra başlatılan diğer antiretroviral ajanlara maruziyeti etkilemesi beklenmemektedir.

İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

Kombine antiretroviral tedavi (KART) başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV'li hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı inflamatuvar reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak bu tür reaksiyonlar KART'nin başlatılmasından sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmektedir. İlgili örnekler arasında sitomegalovirüs retinit, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer almaktadır. Her inflamatuvar semptom değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi başlatılmalıdır.

İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir, bununla birlikte bildirilen başlangıç zamanı daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlatılmasından aylar sonra ortaya çıkabilir.

Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları

Yanlış Yoldan Uygulama Kaynaklı Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları

Yanlış yoldan uygulama (intradermal enjeksiyon), nekroz ve ülser dahil olmak üzere ciddi enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. SUNLENCA enjeksiyonları yalnızca subkütan yoldan uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Yavaş iyileşen veya iyileşmeyen enjeksiyon bölgesi nodülleri ve endürasyonlar

SUNLENCA uygulaması, nodüller ve endürasyonlar dahil olmak üzere lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına (EBR) neden olabilir. Sağlık mesleği mensubu, hastalara enjeksiyon bölgesindeki nodüllerin ve endürasyonların diğer EBR'lerden daha uzun sürede iyileşebileceğini veya iyileşmeyebileceğini söylemelidir. CAPELLA çalışmasında (bkz. bölüm 5.1), SUNLENCA'nın ilk enjeksiyonlarıyla ilişkilendirilen nodüllerin medyan 554 günlük takip sonunda katılımcıların %10'unda iyileşmemiş olduğu; öte yandan, tüm endürasyonların iyileştiği görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Bazı katılımcılarda enjeksiyon bölgesi nodüllerinin kalıcılığını tetikleyen mekanizma tam olarak anlaşılamamış, ancak subkütan ilaç deposunun varlığı ve enjeksiyon bölgesinde ilişkili bir yabancı cisim tepkisiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür. İyileşmeyen EBR'ler klinik izleme alınmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara SUNLENCA'nın veya diğer herhangi bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonu

için küratif tedavi sağlamadığı ve fırsatçı enfeksiyonların veya HIV enfeksiyonuna bağlı diğer komplikasyonların gelişebileceği konusunda bilgi verilmelidir. Bu nedenle hastalar, HIV ile ilişkili hastalıkları olan hastaların tedavisinde deneyimli hekimlerin yakın klinik gözlemi altında tutulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması

Orta dereceli CYP3A ve P-gp indükleyicisi olan tıbbi ürünlerle (örn. efavirenz) birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Atazanavir/kobisistat gibi CYP3A, P-gp ve UGT1A1'in (3 yolağın tamamının) güçlü inhibitörü olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, bir enjeksiyonda 1 mmol'den az (23 mg) sodyum ihtiva eder, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin lenakapavirin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Lenakapavir CYP3A, P-gp ve UGT1A1'in bir substratıdır. Rifampisin gibi güçlü CYP3A, P-gp ve UGT1A1 indükleyicileri lenakapavirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine neden olabilir, bu nedenle birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Efavirenz gibi orta dereceli CYP3A ve P-gp indükleyicileri de lenakapavirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltabilir, bu nedenle birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Atazanavir/kobisistat gibi CYP3A, P-gp ve UGT1A1'in (3 yolağın tamamının) güçlü inhibitörleri lenakapavirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltabileceğinden, birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Yalnızca CYP3A4'ün güçlü inhibitörü olan (örn. vorikonazol) veya CYP3A4 ile P-gp'nin güçlü inhibitörü olan (örn. kobisistat) tıbbi ürünler, lenakapavir maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir artışa yol açmamaktadır.

Lenakapavirin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Lenakapavir orta dereceli bir CYP3A inhibitörü ve P-gp inhibitörüdür. SUNLENCA'nın dar terapötik indeksli bir duyarlı CYP3A ve/veya P-gp substratıyla birlikte uygulandığı durumlarda dikkatli olunmalıdır. Lenakapavir BCRP'nin klinik açıdan anlamlı bir inhibitörü değildir ve OATP'yi inhibe etmemektedir.

Tablo 2: SUNLENCA ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin ^{a,b,c} (günde bir kez 600 mg)	Lenakapavir: EAA: ↓ %84 C _{maks} : ↓ %55	Birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifabutin	Etkileşim araştırılmamıştır. Rifabutin ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine yol açabilir.	Birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
ANTİKONVÜLZANLAR		
Karbamazepin Fenitoin	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavirin	Birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital veya fenitoin ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine yol açabilir.	Birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Alternatif antikonvülzanlar düşünülmelidir.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron (<i>St. John's wort</i> , <i>Hypericum perforatum</i>)	Etkileşim araştırılmamıştır. Sarı kantaron ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine yol açabilir.	Birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
ANTİRETROVİRAL AJANLAR		
Atazanavir/kobisistat ^{b,d,e} (günde bir kez 300 mg/150 mg)	Lenakapavir: EAA: ↑ %321 C _{maks} : ↑ %560	Birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
Efavirenz ^{b,d,f} (günde bir kez 600 mg)	Lenakapavir: EAA: ↓ %56 C _{maks} : ↓ %36	
Etravirin Nevirapin Tipranavir/ritonavir	Etkileşim araştırılmamıştır. Etravirin, nevirapin veya tipranavir/ritonavir ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine yol açabilir.	
Kobisistat ^{b,d,g} (günde bir kez 150 mg)	Lenakapavir: EAA: ↑ %128 C _{maks} : ↑ %110	Lenakapavir dozunun ayarlanması gerekli değildir.
Darunavir/kobisistat ^{b,d,h} (günde bir kez 800 mg/150 mg)	Lenakapavir: EAA: ↑ %94 C _{maks} : ↑ %130	
Ritonavir	Etkileşim araştırılmamıştır. Ritonavir ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları artırabilir.	
Tenofovir alafenamid ^{d,i,j} (25 mg)	Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %32 C _{maks} : ↑ %24 Tenofovir ^k : EAA: ↑ %47 C _{maks} : ↑ %23	Tenofovir alafenamid dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
ERGOT TÜREVLERİ		
Dihidroergotamin Ergotamin	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir.	Dihidroergotamin veya ergotamin SUNLENCA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.
FOSFODİESTERAZ-5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında PDE-5 inhibitörlerinin plazma konsantrasyonu artabilir.	Pulmoner arteriyel hipertansiyon için PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı: Tadalafil ile birlikte uygulama önerilmemektedir. Erektile disfonksiyon için PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı: Sildenafil: Başlangıç dozu olarak 25 mg önerilir. Vardenafil: Doz 24 saatte 5 mg'ı aşmamalıdır. Tadalafil: - Gerektiğinde kullanım için: 72 saat içinde en fazla 10 mg - Günde bir kez kullanım için: doz 2,5 mg'ı aşmamalıdır.

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
KORTİKOSTEROİDLER (sistemik)		
Kortizon/ Hidrokortizon Deksametazon	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonu artabilir. Sistemik deksametazon ile birlikte uygulandığında plazma lenakapavir konsantrasyonları azalarak terapötik etkinin kaybolmasına ve direnç gelişmesine neden olabilir.	SUNLENCA'nın, maruziyeti CYP3A inhibitörleriyle anlamlı derecede artan kortikosteroidler ile birlikte uygulanması, Cushing sendromu ve adrenal baskılanma riskini artırabilir. En düşük başlangıç dozuyla başlanmalı ve güvenlik izlemi eşliğinde dikkatli bir şekilde titrasyon yapılmalıdır. Sistemik deksametazon SUNLENCA ile birlikte uygulandığında, özellikle uzun süreli kullanımda dikkatli olunmalıdır. Alternatif kortikosteroidler düşünülmelidir.
HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Lovastatin Simvastatin	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir.	Lovastatin ve simvastatin en düşük başlangıç dozuyla başlanmalı ve güvenlik (örn. miyopati) izlemi eşliğinde dikkatli bir şekilde titrasyon yapılmalıdır.
Atorvastatin		Atorvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
Pitavastatin ^{d,i,l} (2 mg'lık tek doz; lenakapavir ile eşzamanlı veya 3 gün sonra)	Pitavastatin: EAA: ↔ C _{maks} : ↔	Pitavastatin ve rosuvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.
Rosuvastatin ^{d,i,m} (5 mg'lık tek doz)	Rosuvastatin: EAA: ↑ %31 C _{maks} : ↑ %57	
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında digoksinin plazma konsantrasyonu artabilir.	Dikkatli olunmalıdır ve digoksinin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi önerilir.
SEDATİFLER/HİPNOTİKLER		
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg'lık tek doz; oral; eşzamanlı uygulama)	Midazolam: EAA: ↑ %259 C _{maks} : ↑ %94 1-hidroksimidazolam ^o : EAA: ↓ %24 C _{maks} : ↓ %46	Midazolam veya triazolam SUNLENCA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.
Midazolam ^{d,i,n} (2,5 mg'lık tek doz; lenakapavirden 1 gün sonra)	Midazolam: EAA: ↑ %308 C _{maks} : ↑ %116 1-hidroksimidazolam ^o : EAA: ↓ %16 C _{maks} : ↓ %48	
Triazolam	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında triazolamın plazma konsantrasyonu artabilir.	

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
ANTİKOAGÜLANLAR		
Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında DOAK plazma konsantrasyonları artabilir.	Potansiyel kanama riski nedeniyle, DOAK dozunun ayarlanması gerekebilir. Orta dereceli CYP3A inhibitörleri ve/veya P-gp inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanım hakkında daha fazla bilgi için DOAK Kısa Ürün Bilgilerini inceleyiniz.
ANTİFUNGALLER		
Vorikonazol ^{a,b,p,q} (günde iki kez 400 mg/günde iki kez 200 mg)	Lenakapavir: EAA: ↑ %41 C _{maks} : ↔	Lenakapavir dozunun ayarlanması gerekli değildir.
İtrakonazol Ketokonazol	Etkileşim araştırılmamıştır. İtrakonazol veya ketokonazol ile birlikte uygulandığında lenakapavirin plazma konsantrasyonu artabilir.	
H2-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Famotidin ^{a,b} (günde bir kez 40 mg, lenakapavirden 2 saat önce)	Famotidin: EAA: ↑ %28 C _{maks} : ↔	Famotidin dozunun ayarlanması gerekli değildir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Etinilöstradiol Progestinler	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında etinilöstradiol ve progestinlerin plazma konsantrasyonları artabilir.	Etinilöstradiol ve progestin dozunun ayarlanması gerekli değildir.
CİNSİYET BELİRLEYİCİ HORMONLAR		
17β-östradiol Anti-androjenler Progestogen Testosteron	Etkileşim araştırılmamıştır. Lenakapavir ile birlikte uygulandığında bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir.	Bu cinsiyet belirleyici hormonların dozunun ayarlanması gerekli değildir.

- a Aç karnına.
- b Bu çalışma, oral yoldan uygulanan 300 mg'lık tek doz lenakapavir kullanılarak yapılmıştır.
- c CYP3A'nın güçlü bir indükleyicisi ve P-gp ile UGT'nin bir indükleyicisi olarak değerlendirilmiştir.
- d Tok karnına.
- e CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü ve UGT1A1 ile P-gp'nin bir inhibitörü olarak değerlendirilmiştir.
- f CYP3A'nın orta dereceli bir indükleyicisi ve P-gp'nin bir indükleyicisi olarak değerlendirilmiştir.
- g CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü ve P-gp'nin bir inhibitörü olarak değerlendirilmiştir.
- h CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü ve P-gp'nin bir inhibitörü ve indükleyicisi olarak değerlendirilmiştir.
- i Bu çalışma, 2 gün süreyle günde iki kez 600 mg'lık yükleme rejimini takiben 600 mg'lık tek doz lenakapavir kullanılarak yürütülmüş; birlikte uygulanan her bir tıbbi ürünle birlikte 600 mg'lık tek doz lenakapavir uygulanmıştır.
- j P-gp'nin bir substratı olarak değerlendirilmiştir.
- k Tenofovir alafenamid *in vivo* tenofovire dönüşür.
- l OATP'nin bir substratı olarak değerlendirilmiştir.
- m BCRP'nin bir substratı olarak değerlendirilmiştir.
- n CYP3A'nın bir substratı olarak değerlendirilmiştir.
- o Midazolamın majör aktif metaboliti.
- p CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü olarak değerlendirilmiştir.
- q Bu çalışma, bir gün süreyle günde iki kez 400 mg'lık vorikonazol yükleme dozu ve ardından günde iki kez 200 mg'lık idame dozu kullanılarak yürütülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar için güncel ek bir veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lenakapavirin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Lenakapavirin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir veya sınırlı veri bulunmaktadır.

Hayvan çalışmaları, gebelik, fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Tedbir amaçlı olarak, kadının klinik durumu SUNLENCA ile tedavi gerektirmedikçe, gebelik döneminde SUNLENCA kullanımından kaçınılması tercih edilir. Gebe kadınlara verilirken

tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bebeğe HIV bulaşmasının önlenmesi için, HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Lenakapavirin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlara gebelik ve laktasyon döneminde uygulandıktan sonra, emzirilen sıçan yavrularının plazmasında düşük düzeylerde lenakapavir tespit edilmiştir ve bu durum emzirilen yavrular üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lenakapavirin insanlarda erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, lenakapavirin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmadığını göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SUNLENCA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etki göstermemesi veya ihmal edilebilir düzeyde etki göstermesi beklenir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Ağır tedavi görmüş yetişkin HIV'li katılımcılarda en yaygın advers reaksiyonlar EBR (%76) ve bulantı (%6) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi Tablo 3'te yer almaktadır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hesaplanamıyor).

Tablo 3: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sıklık ^a	Advers reaksiyon
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Bulantı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^b

a CAPELLA çalışmasındaki tüm katılımcılarda (Kohort 1 ve 2) dayalı sıklık (bkz. Bölüm 5.1).

b CAPELLA çalışmasından enjeksiyon bölgesinde şişme, ağrı, nodül, eritem, endürasyon,

kaşıntı, ekstremitelerde, rahatsızlık, kitle, hematoma, ödem ve ülseri ve pazarlama sonrası denetimden nekroz saptanmıştır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

KART başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV'li hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuvar reaksiyon gelişebilir. Otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlatılmasından aylar sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Tedavinin 156. haftasına kadar, katılımcıların çoğunda hastada hafif (1. derece %54) veya orta şiddette (2. derece, %17) EBR'ler gelişmiştir. Katılımcıların yüzde altısında (4/72), şiddetli 3. derece EBR meydana gelmiş ve iyileşmeye kadar geçen süre 15 (aralık: 1 ila 71) gün olmuştur. Hiçbir katılımcıda 4. derece EBR görülmemiştir. Nodüller ve endüasyonlar hariç tüm EBR'lerde iyileşmeye kadar geçen sürenin 5 gün olduğu kaydedilmiştir. SUNLENCA'nın ilk enjeksiyonlarıyla ilişkilendirilen nodüllerin ve endüasyonların iyileşmesine kadar geçen medyan süre sırasıyla 191 (Q1, Q3: 71, 366) ve 113 (Q1, Q3: 29, 224) gün olmuştur. Medyan 554 günlük takip sonunda, SUNLENCA'nın ilk enjeksiyonlarıyla ilişkilendirilen nodüllerin katılımcıların %10'unda (7/72) iyileşmemiş olduğu görülmüştür. SUNLENCA'nın ilk enjeksiyonlarıyla ilişkilendirilen tüm endüasyonlar iyileşmiştir

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-mail: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı meydana geldiği takdirde, hasta advers reaksiyonla ilgili bulgu veya semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). SUNLENCA ile doz aşımının tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlemlenmesinin yanı sıra yaşamsal belirtilerin izlenimini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşur. Lenakapavir yüksek oranda proteine bağlı olduğundan, diyaliz ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller, direkt etkili antiviraller, diğer antiviraller

ATC kodu: J05AX31

Etki mekanizması

Lenakapavir, HIV-1 kapsid fonksiyonunun çok aşamalı, seçici bir inhibitörüdür ve kapsid protein (CA) alt birimleri arasındaki arayüze doğrudan bağlanır. Lenakapavir, virüsün yaşam döngüsünün bir dizi temel adımını engelleyerek HIV-1 replikasyonunu inhibe eder, bu adımlar arasında HIV-1 proviral DNA'sının kapsid aracılı nükleer alımı (kapside bağlanan nükleer içe aktarım proteinlerini bloke ederek), virüsün birleşimi ve salınımı (Gag/Gag-Pol fonksiyonunu bozma yoluyla CA alt birimlerinin üretimini azaltarak) ve kapsid çekirdeğinin oluşumu (kapsid alt biriminin birleşme hızını etkileme yoluyla kapsid malformasyonuna yol açarak) yer alır.

In vitro antiviral aktivite ve seçicilik

Lenakapavirin HIV-1'in laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre soylarında, PBMC'lerde, primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4+ T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Normal tip (WT) HIV-1 virüsü için EC₅₀ ve seçicilik (CC₅₀/EC₅₀) değerlerinin sırasıyla 30 ila 190 pM ve 140.000 ila >1.670.000 aralığında olduğu saptanmıştır. Lenakapavir için proteine göre ayarlanan EC₉₅, normal tip HIV-1 virüsüne ilişkin MT-4 T hücre soyunda 4 nM'dir (bir mL'de 3,87 ng).

Ana antiretroviral ajan sınıflarından (nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri [NRTI], nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri [NNRTI], integras zincir transfer inhibitörleri [INSTI] ve proteaz inhibitörleri [PI]) temsilciler ile kombinasyon halinde lenakapavirin kullanıldığı bir çalışmada sinerjik antiviral etkiler gözlenmiştir. Bu kombinasyonlar için herhangi bir antagonizma görülmemiştir.

Lenakapavir, hücre kültüründe A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H alt tipleri dahil tüm HIV-1 gruplarına (M, N, O) karşı antiviral aktivite sergilemiştir

Lenakapavirin, HIV-1'e göre HIV-2 izolatları için 15 ila 25 kat daha az aktif olduğu belirlenmiştir.

Direnç

Hücre kültüründe

Hücre kültüründe, lenakapavire duyarlılığı azaltılmış HIV-1 varyantları seçilmiştir. Lenakapavir ile yapılan in vitro direnç seçimleriyle, CA'da 7 mutasyon tanımlanmıştır: Tek olarak veya ikili kombinasyon halinde L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ve T107N. Lenakapavire fenotipik duyarlılığın, WT virüse göre 4 ila >3,226 kat azaldığı saptanmıştır. WT virüse kıyasla lenakapavir duyarlılığında >10 kat azalma olan HIV-1 varyantları, primer insan CD4+ T lenfositlerinde ve makrofajlarında daha düşük (WT virüse göre sırasıyla %0.03–28 ve %1.9–72 oranında) replikasyon kapasitesi sergilemiştir.

GS-US-200-4625 ('CAPELLA') çalışmasında, ağır tedavi görmüş katılımcıların %39'u (18/72), 156 haftada direnç analizi kriterlerini karşılamış (doğrulanmış virolojik başarısızlıkta

[4. haftada suboptimal virolojik yanıt, virolojik geri tepme veya son vizitte viremi] HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL) ve lenakapavir ile ilişkili mutasyonların ortaya çıkması bakımından analiz edilmiştir. Bu katılımcıların %19,0'ında (n=14) lenakapavir ile ilişkili kapsid mutasyonları tespit edilmiştir. M66I CA mutasyonu, katılımcıların %8,3'ünde (n=6) tek başına veya Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T ve T107T/A/C dahil olmak üzere diğer SUNLENCA ile ilişkili kapsid mutasyonlarıyla kombinasyon halinde gözlenmiştir. Dört katılımcıda A105T ve/veya T107N varlığında veya yokluğunda CA'da Q67H + K70R olduğu belirlenmiştir. Bir katılımcıda K70N + N74K + T107T/N, bir katılımcıda tek başına N74D, bir katılımcıda tek başına Q67Q/H ve bir katılımcıda Q67K + K70H mutasyonu ortaya çıkmıştır. Virolojik başarısızlık kaydedilen sekiz katılımcıda OBR bileşenlerine karşı yer değiştirme tipi direnç mutasyonları ortaya çıkmıştır.

Fenotipik analizler, M66I ve Q67K + K70H mutasyon paternlerinin, WT ile karşılaştırıldığında, lenakapavir duyarlılığında sırasıyla 234 kat (medyan) ve 167 kat azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Q67H + K70R + A105T or T107N direnç paterni, lenakapavir duyarlılığında ortalama 195 kat azalmayla, tek başına Q67H + K70R ise WT ile karşılaştırıldığında lenakapavir duyarlılığında 15 kat azalmayla ilişkili bulunmuştur. K70N + N74K mutasyonlarının varlığı, WT'ye kıyasla lenakapavir duyarlılığında 289 kat azalmayla, Q67Q/H mutasyonu ise WT'ye kıyasla lenakapavir duyarlılığında 5.9 kat azalmayla ilişkilendirilmiştir.

Çapraz direnç

Lenakapavirin in vitro antiviral aktivitesi, geniş bir HIV-1 bölgeye yönelik mutantlar spektrumunda ve 4 ana antiretroviral ajan sınıfına dirençli hastalardan elde edilmiş HIV-1 izolatlarının (NRTI, NNRTI, INSTI ve PI; n=58) yanı sıra olgunlaşma inhibitörlerine dirençli virüslere (n=24) ve giriş inhibitörleri (EI) sınıfına (fostemsavir, ibalizumab, maravirok ve enfuvirtid; n=42) dirençli virüslere karşı da değerlendirilmiştir. Bu veriler, lenakapavirin test edilen tüm varyantlara karşı tamamen aktif kaldığını ve dolayısıyla, üst üste binmeyen bir direnç profili sergilediğini göstermiştir. Ayrıca, hasta izolatlarında lenakapavirin antiviral aktivitesinin doğal olarak oluşan Gag polimorfizmlerinin varlığından etkilenmemiştir.

Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler

Paralel tasarımlı kapsamlı bir QT/QTc çalışmasında, lenakapavirin QTcF aralığı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Supraterapötik (SUNLENCA'nın terapötik maruziyetlerinden 9 kat daha yüksek) lenakapavir maruziyetlerinde QTcF aralığında öngörülen ortalama (%90'lık güven aralığı üst sınırında) artış 2,6 (4,8) milisaniye olmuş ve gözlenen lenakapavir plazma konsantrasyonları ile QTcF'deki değişiklik arasında bir ilişki saptanmamıştır (p =0,36).

Klinik veriler

SUNLENCA'nın ağır tedavi görmüş, çoklu ilaç direnci olan HIV-1'li katılımcılardaki etkililiği ve güvenliliği kısmen randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (GS-US-200-4625; 'CAPELLA') elde edilen 156 haftalık verilere dayanmaktadır.

CAPELLA, ağır tedavi görmüş ve çoklu sınıf direnci görülen HIV-1'li 72 katılımcılardaki

gerçekleştirilmiştir. Katılımcılarda aranan özellikler şunlardır: viral yükün ≥ 400 kopya/mL olması, 4 antiretroviral tıbbi ürün sınıfının (NRTI, NNRTI, PI ve INSTI) en az 3'ünün her birinden en az iki antiretroviral tıbbi ürüne karşı belgelenmiş direnç ve ayrıca direnç, tolerabilite sorunları, tıbbi ürüne erişim, kontrendikasyon veya diğer güvenlik endişeleri nedeniyle başlangıçta 4 antiretroviral tıbbi ürün sınıfından en fazla 2 adet tamamen aktif antiretroviral tıbbi ürün kalmış olması.

Çalışma, iki kohorttan oluşmuştur. Katılımcılar, tarama vizitine kıyasla $<0,5 \log_{10}$ HIV-1 RNA azalması saptandığı takdirde randomize kohorta (Kohort 1, n=36) alınmıştır. Katılımcılar, tarama vizitine kıyasla $\geq 0,5 \log_{10}$ HIV-1 RNA azalması saptandığı takdirde veya Kohort 1 planlanan örneklem büyüklüğüne ulaştıktan sonra randomize olmayan kohorta (Kohort 2, n=36) alınmıştır. Katılımcılar sırasıyla 1, 2 ve 8. günlerde oral yoldan 600 mg, 600 mg ve 300 mg, ardından 15. günde subkutan yoldan 927 mg ve daha sonra 6 ayda bir subkutan yoldan 927 mg lenakapavir uygulanmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Kohort 1'deki katılımcılar, 14 günlük fonksiyonel monoterapi döneminde, başarısız olan rejimlerine devam ederken SUNLENCA veya plasebo almak üzere körlenmiş bir şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Fonksiyonel monoterapi döneminden sonra, SUNLENCA alan katılımcılar OAPR ile birlikte SUNLENCA almaya devam etmiş; bu dönemde plasebo alan katılımcılar ise OAPR ile birlikte SUNLENCA almaya başlamıştır.

Kohort 1'deki katılımcıların çoğunluğu erkek (%72), Beyaz (%46) veya Siyah (%46) ve 24 ila 71 arasındaki yaş grubundadır (ortalama [SS]: 52 [11,2] yıl). Başlangıçta, medyan viral yük ve CD4+ hücre sayıları sırasıyla $4,5 \log_{10}$ kopya/mL (2,33 ila 5,40 aralığında) ve 127 hücre/mm^3 (6 ila 827 aralığında) olmuştur. Katılımcıların çoğunluğunda (%53), başlangıçtaki başarısız rejimde tam olarak aktif bir ajan olmadığı görülmüştür.

Kohort 2'deki katılımcılar SUNLENCA ve OAPR'ye 1. günde başlamıştır.

Kohort 2'deki katılımcıların çoğunluğu erkek (%78), Beyaz (%36), Siyah (%31) veya Asyalı (%33) ve 23 ila 78 arasındaki yaş grubundadır (ortalama [SS]: 48 [13,7] yıl). Başlangıçta, medyan viral yük ve CD4+ hücre sayıları sırasıyla $4,5 \log_{10}$ kopya/mL (1,28 ila 5,70 aralığında) ve 195 hücre/mm^3 (3 ila 1296 aralığında) olmuştur. Kohort 2'de, ilk başarısız rejimlere bakıldığında katılımcıların %31'inde hiç tamamen aktif ajan olmadığı, %42'sinde 1 adet tamamen aktif ajan olduğu ve %28'inde 2 veya daha fazla tamamen aktif ajan olduğu görülmüştür.

Primer etkililik sonlanım noktası, Kohort 1'de yer alan ve fonksiyonel monoterapi döneminin sonunda HIV-1 RNA değerinde başlangıca göre $\geq 0,5 \log_{10}$ kopya/mL azalma elde eden katılımcıların oranıdır. Primer sonlanım noktası analizinin bulguları, Tablo 4'te gösterildiği gibi, plaseboya kıyasla SUNLENCA üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Tablo 4: Viral yükte $\geq 0,5 \log_{10}$ azalma elde eden katılımcıların oranı (Kohort 1)

	SUNLENCA (n=24)	Plasebo (n=12)
Viral yükte $\geq 0,5 \log_{10}$ azalma elde eden katılımcıların oranı	%87,5	%16,7
Tedavi farkı (%95 GA); p değeri	%70,8 (%34,9 ila % 90,0); p <0,0001	

26., 52. ve 156. hafta bulguları Tablo 5 ve Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 5: CAPELLA çalışmasında (Kohort 1) SUNLENCA ve OAPR ile 26. haftada^a 52. haftada^b ve v156.^c haftada irolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <50 kopya/mL ve <200 kopya/mL)

	SUNLENCA ve OAPR		
	26. Hafta n= 36	52. Hafta n= 36	156. Hafta n = 34^d
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%81	%83	%65 ^e
HIV-1 RNA <200 kopya/mL	%89	%86	%68 ^f
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL^g	%19	%14	%18
HIV-1 RNA ≥ 200 kopya/mL^g	%11	%11	%15
26., 52. veya 156. hafta penceresinde virolojik verisi olmayanlar	0	%3	%18
Ölüm veya AO nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar^h	0	0	%3
Çalışma ilacını başka nedenlerden ötürü bırakanⁱ ve mevcut son HIV-1 RNA değeri <50 kopya/mL veya <200 kopya/mL olanlar	0	%3	%9
Pencerde eksik verisi olan ancak çalışma ilacını kullananlar	0	0	%6

a 26. hafta penceresi 184. gün ile 232. gün (dahil) arasındır.

b 52. hafta penceresi 324. gün ile 414. gün (dahil) arasındır.

c 156. hafta penceresi 1052. gün ile 1142. gün (dahil) arasındır.

d CAPELLA çalışmasını 156. haftadan önce tamamlayan iki katılımcı analiz haricinde tutulmuştur.

e Eksik değerlerin impütasyonu için eksik verilerin hariç tutulduğu analize göre, katılımcıların %82’sinde (23/28) 156. haftada HIV-1 RNA <50 kopya/mL sonucu kaydedilmiştir.

f Eksik değerlerin impütasyonu için eksik verilerin hariç tutulduğu analize göre, katılımcıların %86’sında (24/28) 156. haftada HIV-1 RNA <200 kopya/mL sonucu kaydedilmiştir.

g 26., 52. veya 156. hafta penceresinde sırasıyla ≥ 50 kopya/mL veya ≥ 200 kopya/mL olan katılımcıları; etkisizlik veya etkililiğin kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan katılımcıları; advers olay (AO), ölüm ya da etkisizlik veya etkililiğin kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan ve tedavinin bırakıldığı zamanda viral değeri sırasıyla ≥ 50 kopya/mL veya ≥ 200

kopya/mL olan hastaları içermektedir.

- h AO veya ölüm nedeniyle 1. günden itibaren belirtilen pencerenin herhangi bir zaman noktasında tedaviyi bırakan ve bu durumun, belirtilen pencerede tedavi sırasında hiç virolojik veri kaydedilmemesiyle sonuçlandığı katılımcıları içermektedir.
- i AO, ölüm ya da etkisizlik veya etkililiğin kaybı dışındaki nedenlerle, örn. Olurun geri çekilmesi ya da takibin sürdürülememesi sonucunda tedaviyi bırakan katılımcıları içermektedir.

Tablo 6: CAPELLA çalışmasında (Kohort 1) başlangıç eşdeğişkenlerine göre SUNLENCA artı OAPR ile 26. ^a,52.^b ve 156. haftada^c virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <50 kopya/mL)

	SUNLENCA ve OAPR (n=36)		
	26. Hafta n = 36	52. Hafta n = 36	156. Hafta n = 34
Başlangıçta plazmadaki viral yük (kopya/mL)			
≤100.000	%86 (25/29)	%86 (25/29)	%67 (18/27)
>100.000	%57 (4/7)	%71 (5/7)	%57 (4/7)
Başlangıçtaki CD4+ (hücre/mm³)			
<200	%78 (21/27)	%78 (21/27)	%58 (15/26)
≥200	%89 (8/9)	%100 (9/9)	%88 (7/8)
Başlangıçtaki INSTI direnç profili			
INSTI direnci var	%85 (23/27)	%81 (22/27)	%62 (16/26)
INSTI direnci yok	%63 (5/8)	%88 (7/8)	%71 (5/7)
OAPR'deki tamamen aktif ARV ajanların sayısı			
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)
OAPR'de DTG ve/veya DRV kullanımı			
DTG ve DRV var	%83 (10/12)	%83 (10/12)	%58 (7/12)
DTG var, DRV yok	%83 (5/6)	%83 (5/6)	%60 (3/5)
DTG yok, DRV var	%78 (7/9)	%89 (8/9)	%67 (6/9)
DTG veya DRV yok	%78 (7/9)	%78 (7/9)	%75 (6/8)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integras zincir transfer inhibitörü; OAPR = optimize arka plan rejimi

a 26. Hafta penceresi 184. gün ile 232. gün (dahil) arasındır.

b 52. Hafta penceresi 324. gün ile 414. gün (dahil) arasındır.

c 156. hafta penceresi 1052. gün ile 1142. gün (dahil) arasındır.

Kohort 1'de, 26.,52. ve 156. haftada CD4+ hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişikliğin sırasıyla 81 hücre/mm³ (aralık: -101 ila 522), 82 hücre/mm³ (aralık: -194 ila 467) ve 57 hücre/mm³ (aralık: -93 ila 659) olmuştur.

Kohort 2'de, 26., 52. ve 156. hafta itibarıyla HIV-1 RNA <50 kopya/mL hedefine ulaşan katılımcıların oranı sırasıyla %81'i (29/36), 72% (26/36), and 58% (21/36) olmuş, ve CD4+ hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişiklik 98 hücre/mm³ (aralık: -103 ila 459), 113 hücre/mm³ (aralık: -124 ila 405) ve 173 hücre/mm³ (aralık: -168 ila 455) olduğu

kaydedilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

SUNLENCA'nın 18 yaş altı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Bu konuda veri mevcut değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, lenakapavir maruziyetlerinin (EAA_{tau} , C_{maks} ve C_{taban}) HIV-1 enfeksiyonu olan ve ağır tedavi görmüş katılımcılarda HIV-1 enfeksiyonu olmayan katılımcılara kıyasla %29 ila %84 daha yüksek olmuştur.

Emilim:

Subkütan uygulama

Lenakapavir, subkütan uygulamayı takiben tamamen absorbe edilir. Subkütan uygulama bölgesinden salınımı yavaş olduğundan, subkütan yoldan uygulanan lenakapavirin emilim profili karmaşıktır ve pik plazma konsantrasyonuna dozdan 84 gün sonra ulaşılır.

Oral uygulama

Lenakapavir oral uygulamanın ardından SUNLENCA uygulamasından yaklaşık 4 saat sonra ulaşılan pik plazma konsantrasyonlarıyla absorbe edilir. Oral lenakapavir uygulamasından sonra mutlak biyoyararlanım düşüktür (yaklaşık %6 ila %10). Lenakapavir, bir P-gp substratıdır.

Lenakapavir EAA , C_{maks} ve T_{maks} değerleri, düşük yağ içerikli (~400 kcal, %25 yağ) veya yüksek yağ içerikli (~1000 kcal, %50 yağ) öğünle uygulamadan sonra aç karnına uygulamayla benzer bulunmuştur. Oral lenakapavir yemekten bağımsız olarak uygulanabilir.

Farmakokinetik parametreler

Ağır tedavi görmüş HIV'li katılımcılarda önerilen dozlama rejimini takiben simüle edilmiş kararlı durum lenakapavir maruziyetleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Oral ve subkütan uygulamayı takiben lenakapavirin farmakokinetik parametreleri

Parametre ortalaması (%CV) ^a	1. ve 2. Gün: 600 mg (oral), 8. Gün: 300 mg (oral), 15. Gün: 927 mg (SK)		
	1. Gün - 15. Gün	15. Gün - 6. ayın sonu	Kararlı durum
C _{maks} (ng/mL)	69,6 (56)	87 (71,8)	97,2 (70,3)
EAA _{tau} (sa•ng/mL)	15.600 (52,9)	250.000 (66,6)	300.000 (68,5)
C _{taban} (ng/mL)	35,9 (56,8)	32,7 (88)	36,2 (90,6)

CV = varyasyon katsayısı; SK = subkütan

^a Popülasyon FK analizini kullanılarak simüle edilmiş maruziyetler.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, HIV-1 enfeksiyonu olan ağır tedavi görmüş katılımcılarda lenakapavirin kararlı durum dağılım hacmi 976 litredir.

Lenakapavir, plazma proteinlerine yüksek oranda (in vivo verilere göre yaklaşık %99,8) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Radyoaktif işaretli lenakapavirin tek intravenöz dozu sağlıklı katılımcılara uygulandıktan sonra toplam radyoaktivitenin %76'sı feçeste ve <%1'i idrarda geri kazanılmıştır. Değişmemiş lenakapavirin, plazma (%69) ve feçeste (%33) baskın kısım olduğu tespit edilmiştir. Metabolizma, lenakapavir eliminasyonunda daha küçük bir rol oynamıştır. Lenakapavir primer olarak CYP3A ve UGT1A1 aracılığıyla oksidasyon, N-dealkilasyon, hidrojenasyon, amid hidrolizi, glukuronidasyon, heksoz konjugasyonu, pentoz konjugasyonu ve glutatyon konjugasyonu ile metabolize edilmiştir. Dolaşımdaki hiçbir metabolitin, plazmadaki ilaca bağlı maruziyetin >%10'unu oluşturmadığı belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Oral ve subkütan uygulamadan sonra medyan yarılanma ömrü sırasıyla 10 ila 12 gün ve 8 ila 12 hafta arasında değişmiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, HIV-1 enfeksiyonu olan ağır tedavi görmüş katılımcılarda lenakapavir klirensi 3,62 L/saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Oral uygulamadan sonra lenakapavirin tek doz farmakokinetiği doğrusal değildir ve 50 ila 1800 mg doz aralığında dozla orantılı düzeyin altında kalır.

Subkütan enjeksiyondan sonra lenakapavirin tek doz farmakokinetiği (309 mg/mL), 309 ila 927 mg doz aralığında dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve ırk:

Sınırlı sayıda yaşlı katılımcının (n=5; ≥ 65 ila 78 yaş) dahil edilmiş olduğu yetişkin çalışmalarından elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon FK analizlerinde yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken veya vücut ağırlığına bağlı olarak lenakapavir maruziyetinde klinik açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık tek bir lenakapavir dozunun farmakokinetiği, orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan katılımcıların yer aldığı özel bir Faz 1 çalışmada değerlendirilmiştir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan katılımcılarda lenakapavir ortalama maruziyetleri (toplam ve bağlanmamış), karaciğer fonksiyonları normal olan katılımcılara kıyasla EAA_{inf} ve C_{maks} için sırasıyla 1,47 ila 2,84 kat ve 2,61 ila 5,03 kat daha yüksekti. Bununla birlikte, bu artışın lenakapavir maruziyeti-yanıt ilişkisine dayalı olarak klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Lenakapavirin farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık tek bir lenakapavir dozunun farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini kreatinin klirensi ≥ 15 ve < 30 mL/dakika) olan katılımcıların yer aldığı özel bir çalışmada değerlendirilmiştir. Lenakapavir maruziyetleri, böbrek fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği olan katılımcılarda daha yüksekti (EAA_{inf} ve C_{maks} için sırasıyla %84 ve %162) ancak bu artış klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir. Lenakapavirin farmakokinetik özellikleri, diyaliz tedavisi alan hastalar dahil son dönem böbrek hastalığı olanlarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2). Lenakapavir yaklaşık %99,8 oranında proteine bağlandığından, diyalizin lenakapavir maruziyetini değiştirmesi beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme-gelişme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir.

Lenakapavir, konvansiyonel genotoksisite testlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Lenakapavir, 13 haftada bir 300 mg/kg/doza kadar dozlarda uygulama yapılan ve insanlar için önerilen dozda (RHD) kaydedilen maruziyetin yaklaşık 60 katı maruziyetle sonuçlanan 6 aylık bir rasH2 transgenik fare çalışmasında karsinojenik olarak değerlendirilmemiştir.

Farelerde yapılan 2 yıllık bir karsinojenite çalışmasında, 13 haftada bir 927 mg/kg/doz uygulanan hayvanların enjeksiyon bölgelerinde lenakapavir tedavisinin indüklediği, fibröz ve inflamasyonla ilişkili subkütan primer sarkomlar saptanmıştır. Yüksek dozda, 11/110

hayvanda sarkom görülmüş; her bir hayvanda 16'ya kadar enjeksiyon bölgesi olduğu kaydedilmiştir ve bu da, yüksek dozda hayvanlar genelindeki toplam enjeksiyon bölgelerinin <%1'i kadar bir insidansa karşılık gelmektedir. Enjeksiyon deposu bölgelerindeki ilaç konsantrasyonlarının belirlenmesi zor olmakla birlikte, sistemik olarak 927 mg/kg/doz, insanlarda RHD ile elde edilen maruziyetin 44 katına karşılık gelmektedir. Advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) olan 309 mg/kg/doz, insanlarda RHD ile elde edilen maruziyetin 25 katına karşılık gelmektedir. Sıçanların subkütan enjeksiyon bölgesinde sarkom oluşumuna yatkın bir tür olmasına karşın, insanlarda ilaç deposunun uzun süreli olduğu dikkate alındığında klinik açıdan anlamlılık göz ardı edilemez. Herhangi bir dozda sistemik lenakapavir maruziyeti ile ilişkili neoplazma kaydedilmemiştir.

Gebelik döneminde lenakapavir ile tedavi edilen dişi sıçanların ve dişi tavşanların yavrularında, gelişimsel sonlanım noktalarıyla ilgili olarak toksikolojik açıdan anlamlı bir etki görülmemiştir.

Sıçanlarda, insanlar için RHD'de kaydedilen maruziyetin 8 katına kadar lenakapavir maruziyetlerinde erkek ve dişi fertilitesi etkilenmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda, RHD'de kaydedilen maruziyetin sırasıyla 21 ve 172 katına kadar maruziyetlerde embriyofetal gelişimin etkilenmediği görülmüştür. Sıçanlarda, RHD'de kaydedilen maruziyetin 7 katına kadar maruziyetlerde prenatal ve postnatal gelişimin etkilenmediği gözlenmiştir.

Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal sıçanlardan neonatal sıçanlara lenakapavir aktarımı gözlenmiş olmakla birlikte, bu aktarımın plasenta üzerinden mi süt yoluyla mı gerçekleştiği anlaşılamamıştır; bu nedenle, lenakapavirin insanlarda plasentaya veya anne sütüne geçme potansiyeli bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol (E1521)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal dış kutusunda saklayınız. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, çözelti enjektörlere çekildikten sonra enjeksiyonlar hemen uygulanmalıdır. Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin ambalaj

dışında 25°C’de 4 saat olduğu gösterilmiştir.

Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım süresine ilişkin saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SUNLENCA enjeksiyon, aşağıdakileri içeren bir dozlama kitinde ambalajlanmaktadır:

- Her biri 1,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren 2 adet şeffaf cam flakon. Flakonlar, elastomerik bütül kauçuk tıpa ve döndür-aç kapaklı alüminyum dış contayla kapalıdır;
- 2 adet flakon erişim cihazı, 2 adet tek kullanımlık enjektör ve subkütan enjeksiyon için 2 adet enjeksiyon güvenlik iğnesi (22- gauge, 12,7 mm).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aseptik teknik kullanılmalıdır. Uygulamadan önce, flakon içindeki çözelti partikül madde ve renk değişikliği yönünden görsel olarak incelenmelidir. SUNLENCA enjeksiyon, sarı çözeltidir. Çözeltinin rengi değişmişse veya partikül madde içeriyorsa, SUNLENCA enjeksiyon kullanılmamalıdır. Çözelti flakonlardan çekildikten sonra, subkütan enjeksiyonlar mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

Enjeksiyon kitinin bileşenleri tek kullanımlıktır. Flakon erişim cihazı kullanılmalıdır. Dozun tamamlanması için iki adet 1,5 mL’lik enjeksiyon gerekir.

SUNLENCA enjeksiyonun hazırlanmasına ve uygulanmasına ilişkin tüm talimatlar, kullanma talimatında yer almaktadır (bkz. Uygulama Talimatları).

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21
34752 Ataşehir, İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

2026/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.01.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ