KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUNLENCA 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 300 mg lenakapavire eşdeğer 306,8 mg lenakapavir sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 120 mg.
Yardımcı maddelerin listesi için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI" ve diğer yüzünde "62L" baskısı bulunan bej, kapsül şeklinde, boyutları 10 mm x 21 mm olan film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SUNLENCA tablet, baskılayıcı antiviral rejim oluşturmanın başka şekilde mümkün olmadığı ve çoklu ilaç direnci gösteren HIV-1 enfeksiyonu olan yetişkinlerin tedavisi için diğer antiretroviraller ile kombinasyon halinde kullanılan uzun etkili lenakapavir enjeksiyonu uygulamasından önce oral yükleme olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Lenakapavir ile tedavinin başlatılması için, SUNLENCA enjeksiyon kullanımından önce oral yükleme olarak SUNLENCA film kaplı tabletlerin alınması gerekmektedir.

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

Tablo 1: SUNLENCA için önerilen tedavi rejimi: başlangıç

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])

a Her biri abdomende ayrı bir bölgeye yapılan iki enjeksiyon.

Atlanan doz
2. Gün (600 mg) oral doz atlandığı takdirde:
- 6 günden kısa bir süre geçmişse, hasta mümkün olan en kısa sürede 600 mg ve 8. güne kadar 300 mg almalıdır.
- 6 gün veya daha uzun bir süre geçmişse, hasta mümkün olan en kısa sürede 600 mg ve 15. günde 300 mg almalıdır.

8. Gün (300 mg) oral doz atlandığı takdirde:
- 6 günden kısa bir süre geçmişse, hasta mümkün olan en kısa sürede 300 mg almalıdır.
- 6 gün veya daha uzun bir süre geçmişse, hasta 15. günde 300 mg almalıdır.

Tedavide 2. gün veya 8. gün alınması gereken oral dozun ne zaman alındığına bakılmaksızın, subkütan enjeksiyon Tablo 1'de açıklandığı gibi 15. günde yapılmalıdır.

Hasta SUNLENCA'nın oral dozunu aldıktan sonraki 3 saat içinde kustuğu takdirde, başka bir oral doz almalıdır. Hasta SUNLENCA'nın oral dozunu aldıktan sonra 3 saatten uzun bir zaman geçtiğinde kustuğu takdirde, başka bir oral SUNLENCA dozu alınmasına gerek yoktur ve planlanan dozlama rejimine devam edilmelidir.

Uygulama şekli

Oral yoldan alınır.

SUNLENCA tablet yemekle birlikte veya ayrı olarak oral yoldan alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Film kaplı tablet çiğnenmemeli, ezilmemeli veya parçalanmamalıdır çünkü bu durumların

lenakapavir emilimi üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi [CrCl] ≥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.

Geriyatrik 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

<u>İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu</u>
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 retiniti, 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.

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 ilaç, her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içerir; 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 karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital veya fenitoin ile birlikte uygulama, lenakapavirin plazma konsantrasyonları azaltarak terapötik etkinin kaybına ve direnç gelişmesine yol açabilir.	Birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital		Birlikte uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Alternatif antikonvülzanlar düşünülmelidir.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron *(St. John's wort, Hypericum perforatum)*	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.	

Terapötik alana göre tıbbi ürün	**Konsantrasyon üzerindeki etkiler.** **EAA, C_{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik**	**SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri**
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.
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. Erektil 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 güvenlilik 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 güvenlilik (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. Kombine orta dereceli CYP3A ve 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.

Terapötik alana göre tıbbi ürün	Konsantrasyon üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks} değerinde ortalama yüzde değişiklik	SUNLENCA ile birlikte uygulamaya ilişkin öneri
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 reaksiyon 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥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**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Bulantı

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

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).

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 izlemini 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.

İn 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 EC_{50} ve seçicilik (CC_{50}/EC_{50}) değerlerinin sırasıyla 30 ila 190 pM ve 140.000 ila >1.670.000 aralığında olduğu saptanmıştır. Lenakapavir için proteine göre ayarlanan EC_{95}, 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], integraz 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 tanımlamıştır: 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 (28/72), 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'inde (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 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 patternleri, WT ile karşılaştırıldığında, lenakapavir duyarlılığında sırasıyla ortalama 234 kat (medyan) ve 167 kat azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Q67H + K70R + A105T veya T107N direnç paterni, lenakapavir duyarlılığında ortamala 195 kat azalmayla ve tek başına Q67H + K70R ise WT ile karşılaştırıldığında lenakapavir duyarlılığında 15 kat azalmayla ilişkilendirilmiştir. 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.

<u>Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler</u>
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).

<u>Klinik veriler</u>
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 katılımcıyla 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 güvenlilik 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 ≥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. Katılımcılara sırasıyla 1, 2 ve 8. günlerde oral yoldan 600 mg, 600 mg ve 300 mg, ardından 15. günde subkütan yoldan 927 mg ve daha sonra 6 ayda bir subkütan 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 ≥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 ≥0,5 log_{10} azalma elde eden katılımcıların oranı (Kohort 1)

	SUNLENCA (n=24)	**Plasebo (n=12)**
Viral yükte ≥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.[a], 52.[b] ve 156.[c] haftada virolojik 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 **HIV-1 RNA <200 kopya/mL**	%81 %89	%83 %86	%65[e] %68[f]
HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL[c] **HIV-1 RNA ≥200 kopya/mL[c]**	%19 %11	%14 %11	%18 %15
26., 52. ve 156. hafta penceresinde virolojik verisi olmayanlar	0	%3	%18
Ölüm veya AO nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar [d]	0	0	%3
Çalışma ilacını başka nedenlerden ötürü bırakan [e] ve mevcut son HIV-1 RNA değeri <50 kopya/mL veya <200 kopya/mL olanlar	0	%3	%9
Pencerede eksik verisi olan ancak çalışma ilacını kullananlar	0	0	%6

a 26. hafta penceresi 184. gün ile 232. gün (dahil) arasıdır.
b 52. hafta penceresi 324. gün ile 414. gün (dahil) arasıdır.
c 156. hafta penceresi 1052. gün ile 1142. gün (dahil) arasıdır.
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. hafta veya 52. 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 katılımcıları 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 hastaları 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.[c] haftada virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <50 kopya/mL)

	SUNLENCA ve OAPR		
	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/mm^3)			
<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 = integraz zincir transfer inhibitörü; OAPR = optimize arka plan rejimi

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

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

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

Kohort 1'de, 26., 52. ve 126. haftalarda CD4+ hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla 81 hücre/mm^3 (aralık: -101 ila 522), 82 hücre/mm^3 (aralık: -194 ila 467) ve 57 hücre/mm^3 (aralık: - 93 ila 659) olmuştur.

Kohort 2'de, 26., 52. ve 126. haftalarda HIV-1 RNA <50 kopya/mL hedefine ulaşan katılımcıların oranı sırasıyla %81 (29/36), %72 (26/36) ve %58 (21/36) olmuş ve CD4+ hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişiklik 98 hücre/mm^3 (aralık: -103 ila 459), 113 hücre/mm^3 (aralık: -124 ila 405) ve 173 hücre/mm^3 (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:

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.

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.

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 konjugasyonuyla 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 katıtılımcılara kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği olan katılımcılara 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 güvenlilik 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

Tablet çekirdeği
Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Kroskarmeloz sodyum (E468)
Kopovidon
Magnezyum stearat (E572)
Poloksamer
Film kaplaması
Polivinil alkol (E1203)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Demir oksit sarı (E172)
Demir oksit siyah (E172)
Demir oksit kırmızı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SUNLENCA tabletler çocuk emniyetli şeffaf PVC/alüminyum/karton blister içinde ambalajlanır. Blister, esnek bir lamine torba içinde silika jel nem çekici ile birlikte ambalajlanmış halde sunulur. Ambalaj boyutu 5 tablettir.

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.

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

2025/397

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ