

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yeutuo 464 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 463,5 mg ленакапавир (lenacapavir) в 1,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, жълт до кафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Yeutuo инжекция е показан в комбинация с по-безопасни сексуални практики за профилактика преди експозиция (pre-exposure prophylaxis, PrEP) за намаляване на риска от придобита по полов път инфекция с HIV-1 при възрастни и юноши с повишен риск от заразяване с HIV-1, които са с тегло най-малко 35 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Yeutuo трябва да се предписва от медицински специалист с опит в провеждането на профилактика на HIV.

Всяка инжекция трябва да се прилага от медицински специалист.

Трябва да се направи скрининг на всички хора за HIV-1 преди започване на лечение с ленакапавир, преди всяка следваща инжекция и допълнително според клиничната необходимост (вж. точки 4.3 и 4.4). Комбиниран антиген/антитяло тест и тест, базиран на HIV-РНК, трябва да са отрицателни. Предписващите лекари се съветват да направят и двата теста дори ако резултатът от теста, базиран на HIV-РНК, излезе след започване на лечение с ленакапавир. Ако не е налична комбинирана стратегия за изследване с двата теста, изследването трябва да следва местните ръководства.

Преди започване на лечение с Yeutuo медицинските специалисти трябва да идентифицират хората, за които е подходящо необходимото начално приложение и продължаване на схемата на прилагане на инжекции на всеки 6 месеца, и те трябва да бъдат посъветвани относно важността на спазването на графика с планирани посещения за приложение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Схемата на прилагане при възрастни и юноши с тегло най-малко 35 kg се състои от необходимо начално приложение (подкожни инжекции и перорални таблетки), последвано от продължаващо приложение веднъж на всеки 6 месеца (подкожни инжекции) (таблица 1).

Пероралните таблетки могат да се приемат със или без храна (вж. кратката характеристика на продукта на Yeutuo таблетки).

Таблица 1: Схема на прилагане за начално приложение и продължаване на ленакапавир

Време	
Доза ленакапавир: Начално приложение^а	
Ден 1	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^б) 600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 2	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Доза ленакапавир: Продължаване	
На всеки 6 месеца (26 седмици) ^в +/- 2 седмици	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^б)

а Необходимо е придържане към пълната схема за начално приложение, състояща се от подкожни инжекции и перорални таблетки; ефикасността на ленакапавир е установена само при тази схема на прилагане.

б Две инжекции, като втората инжекция е най-малко на 5 сантиметра от първата инжекция (вж. „Начин на приложение“).

в От датата на последната инжекция.

Пропусната доза

Очаквани отложени инжекции

Ако по време на продължение на приложението се очаква планираната инжекция на 6 месеца да бъде отложена с повече от 2 седмици, временно може да се използват ленакапавир таблетки за перорална междинна бриджинг терапия (за период до 6 месеца, ако е необходимо) до възобновяване на инжекциите. Пероралната бриджинг терапия трябва да се започне в рамките на 26 до 28 седмици от последната инжекция. Схемата на прилагане е 300 mg (1 таблетка), приемани перорално веднъж на всеки 7 дни. Възобновете продължаващото инжекционно приложение в рамките на 7 дни след последната перорална доза (вж. таблица 1).

Пропуснати инжекции

През периода на продължаване на лечението, ако след последната инжекция са изминали повече от 28 седмици и не са приемани ленакапавир таблетки за перорална бриджинг терапия, започнете отново схемата на начално приложение от ден 1 (вж. таблица 1).

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при хора в старческа възраст. Съществуват ограничени данни от употребата на ленакапавир при хора на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при хора с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Ленакапавир не е проучван при хора с терминален стадий на бъбречна болест ($CrCl < 15$ ml/min или на бъбречна заместителна терапия) (вж. точка 5.2), поради това ленакапавир трябва да се използва с повишено внимание при тези хора.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Ленакапавир не е проучван при хора с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2), поради което ленакапавир трябва да се използва с повишено внимание при тези хора.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ленакапавир при деца и юноши с тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Ленакапавир инжекции трябва да се прилага само подкожно в корема или бедрото (две инжекции, като втората инжекция е най-малко на 5 сантиметра от първата инжекция) от медицински специалист (вж. точка 6.6). Да НЕ се прилага интрадермално (вж. точка 4.4).

За указания относно приготвянето и приложението вижте „Указания за употреба“ в листовката. „Указанията за употреба“ са налични и като карта в комплекта за инжектиране.

След прилагането на ленакапавир инжекция се образува подкожно депо на лекарството, като ленакапавир бавно се освобождава от мястото на приложение. При някои хора това може да доведе до образуване на възел на мястото на инжектиране (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба при хора с неизвестен HIV-1 статус (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A, P-gp и UGT1A1, като:

- антимикобактериални средства: рифампицин
- антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

(вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стратегия за профилактика

Уеутуо трябва да се използва само за предотвратяване на заразяване с HIV-1 при хора, за които е потвърдено, че са HIV-отрицателни. Отрицателният HIV-1 статус трябва да се потвърди преди започване на ленакапавир. Хората трябва да бъдат изследвани отново за HIV-1 преди всяка следваща инжекция на ленакапавир и допълнително според клиничната необходимост.

При съмнение за скорошни (< 1 месец) експозиции на HIV-1 или при наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра HIV-1 инфекция, HIV-1 статусът трябва да се потвърди отново.

Уеутуо трябва да се използва за предотвратяване на заразяване с HIV-1 като част от стратегията за намаляване на риска от инфекции, предавани по полов път (ИПП). Трябва да се идентифицират хората, при които е подходящо необходимото начално приложение и продължаване на приложението чрез инжекции на всеки 6 месеца. Неспазването на необходимата схема на начално приложение и продължаващо лечение (вж. точка 4.2) може да доведе до заразяване с HIV-1. Хората трябва да се съветват и подкрепят относно спазването на схемата на прилагане на ленакапавир, прилагането на други мерки за предотвратяване на ИПП, както и относно важността на изследването за HIV-1 и други ИПП.

Средните плазмени концентрации на ленакапавир, свързани със значителна антивирусна активност, се достигат до ден 2 на необходимото начално приложение и се поддържат през дозовия интервал от 26 седмици (вж. точка 5.2). Точното време от започването на ленакапавир за HIV-1 PrEP до максимална защита срещу HIV-1 инфекция не е известно.

Риск от резистентност

Възможно е ленакапавир не винаги да е ефикасен за предотвратяване на инфекция с HIV-1 (вж. точка 5.1). Съществува риск от развиване на резистентност към ленакапавир, ако лицето се зарази с HIV-1 преди започване, докато получава или след прекратяване на Yeytuo. За свеждане на риска до минимум е от основно значение да се потвърди отрицателният HIV-1 статус преди всяка следваща инжекция, както и допълнително според клиничната необходимост. Yeytuo самостоятелно не представлява пълна схема за лечение на HIV-1 и се наблюдават мутации при някои хора с неоткрита инфекция с HIV-1, които са приемали само Yeytuo. При хората, за които е потвърдено, че имат HIV-1, трябва незабавно да се започне пълната схема на лечение за HIV-1 за намаляване на риска от развитие на резистентност.

Дълго действие

В системното кръвообращение на хората може да има остатъчни концентрации на ленакапавир за продължителни периоди (до 12 месеца или повече).

Тези концентрации може да повлияят на експозициите на други лекарствени продукти (т.е. чувствителни CYP3A и/или P-гр субстрати), които са започнати в рамките на 9 месеца след последната доза ленакапавир, приложена подкожно (вж. точка 4.5).

Ако ленакапавир се прекрати и е клинично уместно да се продължи PrEP, трябва да се обмислят и започнат алтернативни форми на PrEP в рамките на 28 седмици от последната инжекция ленакапавир.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране при неправилно приложение

Неправилното приложение (интрадермална инжекция) се свързва със сериозни реакции на мястото на инжектиране, включително некроза и разязвяване. Yeytuo инжекции трябва да се прилагат само подкожно (вж. точка 4.2).

Бавно отзвучаващи или персистиращи възли и индурации на мястото на инжектиране

Приложението на Yeytuo може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране (РМИ), включително възли и индурации. Медицинските специалисти трябва да информират пациентите, че може да е необходимо по-дълго време за отзвучаване на възлите и индурациите на мястото на инжектиране, отколкото други РМИ, или че може да не отзвучат (вж. точка 4.8). Механизмът на персистиране на възлите на мястото на инжектиране при някои хора не е напълно установен, но може да е свързан с персистирането на подкожните депа на лекарството и свързан с това отговор към чуждо тяло на мястото на инжектиране. Трябва да се провежда клинично наблюдение на РМИ, които не отзвучават.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са умерени индуктори едновременно на CYP3A и P-гр (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни инхибитори едновременно на CYP3A, P-гр и UGT1A1 (т.е. всичките 3 пътя) (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ленакапавир

Ленакапавир е субстрат на CYP3A, P-gr и UGT1A1. Силните индуктори на CYP3A, P-gr, и UGT1A1 може да понижат значително плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до намалена ефикасност на ленакапавир. Съпътстващото приложение на ленакапавир със силни индуктори на CYP3A, P-gr и UGT1A1 е противопоказано (вж. точка 4.3). Умерените индуктори на CYP3A и P-gr може да понижат плазмените концентрации на ленакапавир. Съпътстващото приложение на ленакапавир с умерени индуктори на CYP3A и P-gr не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори едновременно на CYP3A, P-gr и UGT1A1 (т.е. всичките 3 пътя) може да повишат значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори само на CYP3A4 или силните инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gr не водят до клинично значимо повишение на експозицията на ленакапавир.

Ефект на ленакапавир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Ленакапавир е умерен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gr. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на ленакапавир с чувствителен субстрат на CYP3A и/или P-gr с тесен терапевтичен индекс. Ленакапавир не е клинично значим инхибитор на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP) и не инхибира транспортерите на органични аниони (organic anion-transporting polypeptides, OATP).

Клиничните данни за лекарствени взаимодействия на ленакапавир са от проучвания с ленакапавир за перорално приложение. Липсват клинични данни за лекарствени взаимодействия за ленакапавир за подкожно приложение.

Таблица 2: Взаимодействия между Yeytuo и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с Yeytuo
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^{a,б} (600 mg веднъж дневно) (силен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gr и UGT)	Ленакапавир: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин Рифапентин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на рифабутин или рифапентин може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин Фенобарбитал	Едновременното приложение на карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин с ленакапавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4). Трябва да се обмислят алтернативни антиконвулсанти.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с Yeytuo
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на жълт кантарион може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Атазанавир/кобицистат ^{б,в,г} (300 mg/150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на UGT1A1 и P--gp)	Ленакапавир: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Едновременното приложение на ленакапавир и силни инхибитори на CYP3A, P-gp и UGT1A1 не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Ефавиренц ^{б,в,г} (600 mg веднъж дневно) (умерен индуктор на CYP3A и индуктор на P-gp)	Ленакапавир: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Кобицистат ^{б,в,г} (150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gp)	Ленакапавир: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Дарунавир/кобицистат ^{б,в,г} (800 mg/150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор и индуктор на P-gp)	Ленакапавир: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Тенофовир алафенамид ^{в,г} (25 mg) (субстрат на P-gp)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Тенофовир ^с : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Не се налага адаптиране на дозата на тенофовир алафенамид.
ЕРГО-ПРОИЗВОДНИ		
Дихидроерготамин Ерготамин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на дихидроерготамин или ерготамин с ленакапавир.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с Yeytuo
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА-5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на инхибитори на PDE-5 може да е повишена при едновременно приложение с ленакапавир.	Употреба на инхибитори на PDE-5 при белодробна артериална хипертония: Не се препоръчва едновременно приложение с тадалафил. Употреба на инхибитори на PDE-5 при еректилна дисфункция: Силденафил: Препоръчва се начална доза 25 mg. Варденафил: Не повече от 5 mg за период от 24 часа. Тадалафил: • За употреба според необходимостта: но не повече от 10 mg на всеки 72 часа • За употреба веднъж дневно: дозата не трябва да превишава 2,5 mg
КОРТИКОСТЕРОИДИ (за системно приложение)		
Дексаметазон Хидрокортизон/кортизон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на кортикостероидите може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир. Плазмените концентрации на ленакапавир може са понижени при едновременно приложение със системен дексаметазон.	Едновременното приложение на ленакапавир с кортикостероиди, чиито експозиции значително се повишават от инхибитори на CYP3A, може да повиши риска от синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Започнете с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на дексаметазон за системно приложение с ленакапавир, особено при дългосрочна употреба. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди.
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Започнете ловастатин и симвастатин с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност (напр. миопатия).
Аторвастатин		Не се налага адаптиране на дозата на аторвастатин.
Питаваастатин ^{В,Д} (2 mg единична доза; едновременно или 3 дни след ленакапавир) (субстрат на OATP)	Питаваастатин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата питаваастатин и розуваастатин.
Розуваастатин ^{В,Д} (5 mg единична доза) (субстрат на BCRP и OATP)	Розуваастатин: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с Yeytuo
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на дигоксин може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Мидазолам ^{в,д} (2,5 mg единична доза; перорално; едновременно приложение) (субстрат на CYP3A)	Мидазолам: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-хидроксимидазолам ^ж : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на мидазолам или триазолам с ленакапавир.
Мидазолам ^{в,д} (2,5 mg единична доза; перорално 1 ден след ленакапавир) (субстрат на CYP3A)	Мидазолам: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-хидроксимидазолам ^ж : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Триазолам	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на триазолам може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Директни перорални антикоагуланти (DOAC) Ривароксабан Дабигатран Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на DOAC може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Може да е необходимо адаптиране на дозата DOAC поради потенциалния риск от кървене. Направете справка в кратката характеристика на продукта на DOAC за допълнителна информация относно употребата в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A и/или инхибитори на P-gp.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Вориконазол ^{а,б,з} (400 mg два пъти дневно/200 mg два пъти дневно) (силен инхибитор на CYP3A)	Ленакапавир: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Итраконазол Кетоконазол	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на ленакапавир може да се повиши при едновременно приложение с итраконазол или кетоконазол.	

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с Yeytuo
АНТАГОНИСТИ НА H2-РЕЦЕПТОРИТЕ		
Фамотидин ^{a,б} (40 mg веднъж дневно, 2 часа преди ленакапавир)	Фамотидин: AUC:↑ 28% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на фамотидин.
ПЕРОРАЛНИ ИЛИ ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дългодействащи контрацептиви: Медроксипрогестерон ацетат Етоногестрел Норетистерон енантат	Наблюдаваните данни не показват клинично значими промени в експозицията на дългодействащи контрацептиви.	Не се налага адаптиране на дозата на пероралните или дългодействащи контрацептиви.
Перорални контрацептиви: Етинилестрадиол Прогестини	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на пероралните контрацептиви може да е повишена при едновременно приложение с ленакапавир.	
ПОЛОВИ ХОРМОНИ (феминизиращи или маскулинизиращи)		
Естрадиол Тестостерон	Наблюдаваните данни не показват значими промени в експозицията на естрадиол и тестостерон.	Не се налага адаптиране на дозата на тези полови хормони.
Антиандрогени Прогестоген	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	

а На гладно.

б Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 300 mg, приложена перорално.

в След хранене.

г Тези антиретровирусни лекарствени продукти са сонди за посочените ензими/транспортни и не трябва да се прилагат едновременно с ленакапавир за PrEP.

д Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 600 mg след натоварваща схема с 600 mg два пъти дневно за 2 дни; единични дози 600 mg ленакапавир са приложени перорално с всеки едновременно приложен лекарствен продукт.

е Тенофовир алафенамид се преобразува до тенофовир *in vivo*.

ж Основен активен метаболит на мидазолам.

з Това проучване е проведено с използване на натоварваща доза ворионазол 400 mg два пъти дневно за ден, последвана от 200 mg поддържаща доза два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани относно дългосрочното действие на ленакапавир инжекция.

Ако жена планира бременност, трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от започване или продължаване на Yeutuo по време на бременност.

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на 130 случая на бременност) от употребата на ленакапавир при бременни жени. Честотата на нежелан изход от бременността при участниците, които получават Yeutuo, е сходна със съобщената фонова честота.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на Yeutuo по време на бременност може да се обмисли само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Ленакапавир присъства в кърмата. Ленакапавир е открит в много ниски нива при новородени, кърмени от майки, които са забременели, докато получават Yeutuo (вж. точка 5.2). Има недостатъчна информация за ефектите на ленакапавир при новородени/кърмачета.

Употребата на Yeutuo по време на кърмене може да се обмисли, ако очакваната полза превишава потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на ленакапавир върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Yeutuo да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция в PURPOSE 1 и PURPOSE 2 е реакция на мястото на инжектиране (съответно 71% и 85%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата е дефинирана като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Честота ^а	Нежелана реакция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести	Реакции на мястото на инжектиране ^б

а Честота, базирана на всички нежелани събития в PURPOSE 1 и PURPOSE 2 (вж. точка 5.1), приписани на ленакапавир (или на процедурата) от изследвателя.

б Включва възли на мястото на инжектиране, болка, индурация, еритем, подуване, пруритус, образуване на синини, затопляне, промяна на цвета, оток, язва, хематом, хеморагия и дискомфорт.

Описание на нежеланите реакции, свързани с инжекцията

Локални реакции на мястото на инжектиране (РМИ)

PURPOSE 1

В PURPOSE 1 при 71% от участниците, получаващи ленакапавир, се наблюдават РМИ в сравнение с 38% от участниците, получаващи инжекции плацебо (и емтрицитабин/тенофовир алафенамид [FTC/TAF] или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат [FTC/TDF]). Повечето участници, получаващи ленакапавир, имат леки (степен 1, 50%) или умерени (степен 2, 21%) по тежест РМИ. Съобщава се за степен 3 РМИ при 4 (0,2%) от участниците, включително язва и възел. Ленакапавир е прекратено поради РМИ при 4 (0,2%) от участниците.

Възли: Съобщава се за възли на мястото на инжектиране при 66% от участниците, които получават ленакапавир, като те отзвучават по-бавно, отколкото другите РМИ. Медианата на продължителността на персистиране на възлите е 274 (180, 407) дни. От събитията с възли на мястото на инжектиране, свързани с инжекциите в ден 1 на ленакапавир, 70% отзвучават в рамките на период с медиана 276 дни.

Други РМИ: Другите РМИ, съобщени при 2% от участниците, които получават ленакапавир, са болка (34%), подуване (5%), индурация (4%) и пруритус (3%). Медианата на продължителността на РМИ, с изключение на възли и индурации, е 9 (от 4 до 30) дни.

PURPOSE 2

В PURPOSE 2 при 85% от участниците, получаващи ленакапавир, се наблюдават РМИ в сравнение със 70% от участниците, получаващи инжекции плацебо (и FTC/TDF). Повечето участници имат леки (степен 1, 66%) или умерени (степен 2, 18%) по тежест РМИ. Съобщава се за степен 3 РМИ при 14 (0,6%) от участниците, и те включват язва, болка, еритем, оток и дерматит. Ленакапавир е прекратен поради РМИ при 26 (1,2%) от участниците.

Възли: Съобщава се за възли на мястото на инжектиране при 65% от участниците, като те отзвучават по-бавно, отколкото другите РМИ. Медианата на продължителността на персистиране на възлите е 239 (163, 362) дни. От събитията с възли на мястото на инжектиране, свързани с инжекциите в ден 1 на ленакапавир, 70% отзвучават в рамките на период с медиана 269 дни.

Други РМИ: Другите РМИ, съобщени при повече от 2% от участниците, които получават ленакапавир, са болка (58%), еритем (18%), индурация (16%), подуване (7%), пруритус (4%), образуване на синини (3%) и затопяне (2%). Медианата на продължителността на РМИ, с изключение на възли и индурации, е 4 (от 2 до 8) дни.

Педиатрична популация

Безопасността на ленакапавир е оценена при 59 юноши на възраст от 16 до < 18 години, с тегло ≥ 35 kg в PURPOSE 1 и PURPOSE 2. Нежеланите реакции при юноши са съпоставими с наблюдаваните при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране хората трябва да се проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране на Yeytuo включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на лицето. Тъй като ленакапавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно той да може значимо да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; други антивирусни средства, АТС код: J05AX31

Механизъм на действие

Ленакапавир е многоетапен, селективен инхибитор на функцията на капсида на HIV-1, който пряко се свързва с интерфейса между субединиците на капсидния протеин (CA). Ленакапавир инхибира репликацията на HIV-1 чрез повлияване на множество основни етапи в жизнения цикъл на вируса, включително медирания от капсида тъптейк на HIV-1 провирусна ДНК в ядрото (като блокира протеините за импортиране в ядрото, които се свързват с капсида), асемблирането и освобождаването на вируса (като повлиява Gag/Gag-Pol функцията, намалявайки производството на CA субединици) и образуването на ядрото на капсида (като намалява степента на свързване на субединиците на капсида, водещо до неправилно формирани капсиди).

Антивирусна активност и селективност *in vitro*

Антивирусната активност на ленакапавир при лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, PBMC, първични моноцити/макрофаги и CD4+ T-лимфоцити. Стойностите на EC50 и селективността (CC50/EC50) варират съответно от 30 до 190 pM и 140 000 до > 1 670 000 за див тип (WT) на вируса HIV-1. Коригираната за протеини EC95 на ленакапавир е 4 nM (3,87 ng на ml) в MT-4 T-клетъчната линия за WT HIV-1 вирус.

Ленакапавир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу всички HIV-1 групи (M, N, O), включително подтипове A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Ленакапавир е от 15 до 25 пъти по-малко активен срещу HIV-2 изолати в сравнение с HIV-1.

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HIV-1 варианти с намалена чувствителност към ленакапавир. *In vitro* селекциите за резистентност с ленакапавир идентифицират 7 мутации в CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S и T107N самостоятелно или в двойна комбинация. Фенотипната чувствителност към ленакапавир е намалена от 4 до > 3 226 пъти в сравнение с вируса WT.

В клинични изпитвания

Съобщава се за 2 инцидентни инфекции (възникнали след започване на ленакапавир за HIV-1 PrEP) при участниците в групата на ленакапавир в изпитването PURPOSE 1. Двете инцидентни инфекции възникват след времето на първичния анализ. Генотипизирането на вируса при един от участниците не показва свързани с резистентност към ленакапавир капсидни субституции. Вторият участник е с вирусни товари, които са твърде ниски за генотипизиране.

Наблюдавани са 3 инцидентни инфекции при участниците в групата на ленакапавир в изпитването PURPOSE 2. Едната от инфекциите възниква след времето на първичния анализ. Вируси със свързани с резистентност към ленакапавир капсидни субституции са открити при 3 от участниците – 2 с N74D и 1 с Q67H/K70R.

Кръстосана резистентност

Антивирусната активност на ленакапавир *in vitro* е установена срещу широк спектър от мутации, насочени към HIV-1 сайта, и получени от пациенти HIV-1 изолати с резистентност към 4-те основни класа антиретровирусни средства (NRTI, NNRTI, INSTI и PI; n = 58), както и към вируси, резистентни към инхибитори на съзряването (n = 32) и към вируси, резистентни към класа инхибитори на навлизането (entry inhibitor, EI) (фостемсавир, ибализумаб, маравирок и енфувиртид; n = 42). Тези данни показват, че ленакапавир запазва пълна активност срещу всички тествани варианти, демонстрирайки неприпокриващ се профил на резистентност. Освен това антивирусната активност на ленакапавир в изолати на пациенти не се повлиява от наличието на естествено налични Gag полиморфизми.

Ефекти върху електрическата активност на сърцето (електрокардиограма)

В задълбочено проучване с паралелен дизайн по отношение на QT/QTc ленакапавир не оказва клинично значим ефект върху QTcF интервала. При супратерапевтични експозиции на ленакапавир (16 пъти по-високи от терапевтичните експозиции на ленакапавир) прогнозираното средно (горен 90% доверителен интервал) удължаване на QTcF интервала е 2,6 (4,8) msec и няма връзка (p = 0,36) между наблюдаваните плазмени концентрации на ленакапавир и промените в QTcF.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на ленакапавир за предотвратяване на заразяването с HIV-1 са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, активно-контролирани, многонационални изпитвания (PURPOSE 1 и PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Това проучване е проведено при сексуално активни цисжени. Участничките са рандомизирани да получават ленакапавир съгласно препоръчителната схема на прилагане (вж. таблица 1, точка 4.2; n = 2 134), веднъж дневно FTC/TAF (n = 2 136) или веднъж дневно FTC/TDF (n = 1 068) в съотношение 2:2:1.

Медианата на възрастта на участничките е 21 години (диапазон: 16 – 26 години); като 99,9% са чернокожи. Характеристиките на изходното ниво при рандомизираните участнички са сходни с тези на популацията, при която е проведен скринингът.

Ефикасността на ленакапавир е установена чрез сравняване на честотата на HIV-1 в групата на ленакапавир спрямо честотата на HIV-1 в групата на FTC/TDF. Инцидентни HIV-1 инфекции не са наблюдавани при никоя от участничките (0%) в групата на ленакапавир в сравнение с 16 (1,5%) участнички в групата на FTC/TDF. Ленакапавир показва превъзходство със 100% намаление на риска от заразяването с HIV-1 спрямо FTC/TDF (таблица 4).

Таблица 4: Общо резултати за инфекция с HIV-1 в PURPOSE 1

	Ленакапавир n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Коефициент на риск (95% CI)
Човекогодици	1 939	949	-
HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодици)	0 (0,00)	16 (1,69)	Ленакапавир/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = доверителен интервал

PURPOSE 2

Това проучване е проведено при сексуално активни цис мъже, трансжени, трансмъже и небинарни участници. Участниците са рандомизирани да получават ленакапавир съгласно препоръчителната схема на прилагане (вж. таблица 1, точка 4.2; n = 2 179) или веднъж дневно FTC/TAF (n = 1 086) в съотношение 2:1.

Медианата на възрастта на участниците е 29 години (диапазон: 17 – 74); 33% са бели; 27% са чернокожи, 13% са азиатци; 63% са испано-/латиноамериканци; 22% са идентифицирани като такива с обърнат пол (трансжени, трансмъже и небинарни хора); 1% са над 65 години. Характеристиките на изходното ниво при рандомизираните участници са сходни с тези на популацията, при която е проведен скринингът.

Ефикасността на ленакапавир е установена чрез сравняване на честотата на HIV-1 в групата на ленакапавир спрямо честотата на HIV-1 в групата на FTC/TDF. Инцидентни HIV-1 инфекции са наблюдавани при 2 (0,1%) от участниците в групата на ленакапавир в сравнение с 9 (0,8%) от участниците в групата на FTC/TDF. Ленакапавир показва превъзходство с 89% намаление спрямо FTC/TDF (таблица 5). HIV-1 инфекции при двама от участниците, получаващи ленакапавир, са диагностицирани с използване на стандартно серологично изследване за HIV.

Таблица 5: Общо резултати за инфекция с HIV-1 в PURPOSE 2

	Ленакапавир n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Коефициент на риск (95% CI)
Човекогодици	1 938	967	-
HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодици)	2 (0,1)	9 (0,93)	Ленакапавир/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = доверителен интервал

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ленакапавир в една или повече подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на HIV-1 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Подкожно приложение

Абсолютната бионаличност на ленакапавир след подкожно приложение е 91% въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. При подкожно приложение ленакапавир образува депо от лекарството, като ленакапавир се освобождава бавно от мястото на приложение и пиковите плазмени концентрации се наблюдават 84 дни след прилагане на дозата.

Перорално приложение

След перорално приложение ленакапавир се абсорбира с пикови плазмени концентрации приблизително 4 часа след прилагането на ленакапавир. Абсолютната бионаличност след перорално приложение на ленакапавир е ниска въз основа на популационен фармакокинетичен анализ (приблизително от 4 до 7%). Ленакапавир е субстрат на P-гр.

AUC, C_{max} и T_{max} на ленакапавир са сравними след прием на храна с ниско съдържание на мазнини (~400 kcal, 25% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~1 000 kcal, 50% мазнини) в сравнение с прием на гладно. Перорално ленакапавир може да се прилага независимо от приема на храна.

Фармакокинетични показатели

Изчислените популационни фармакокинетични показатели на ленакапавир след перорално и подкожно приложение при възрастни и юноши (с тегло най-малко 35 kg) са представени в таблица 6. Сходни експозиции се постигат, когато ленакапавир се прилага подкожно в областта на корема или бедрото.

Таблица 6: Фармакокинетични показатели на ленакапавир след перорално и подкожно приложение при възрастни и юноши, получаващи Yeytuo

Параметър Средно (%CV) ^{a,б}	Ден 1 до края на седмица 26	Стационарно състояние
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = коефициент на вариация

а Симулирани експозиции с използване на популационен ФК анализ.

б Средните плазмени концентрации на ленакапавир достигат коефициент на инхибиране 4 (IQ4; 4 пъти по-висок от коригираната за протеин 95% ефективна концентрация *in vitro*), свързан със значителна антивирусна активност, до ден 2 от необходимото начално приложение и се поддържа над IQ4 през дозовия интервал 26 седмици.

Разпределение

Обемът на разпределение на ленакапавир в стационарно състояние е 1 657 литра въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. Ленакапавир се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,8%).

Биотрансформация

След единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран ленакапавир при здрави участници 76% от общата радиоактивност се възстановява във фецеса и < 1% в урината. Непромененият ленакапавир е преобладаващата част в плазмата (69%) и фецеса (33%). Метаболизмът играе по-малка роля при елиминирането на ленакапавир. Ленакапавир се метаболизира чрез оксидиране, N-деалкилиране, хидрогениране, амидна хидролиза, глюкурониране, конюгиране с хексоза, конюгиране с пентоза и конюгиране с глутатион; предимно чрез CYP3A и UGT1A1. Никой отделен циркулиращ метаболит не представлява > 10% от свързаната с лекарството плазмена експозиция.

Елиминиране

Медианата на полуживот след перорално и подкожно приложение варира съответно от 10 до 12 дни и от 8 до 12 седмици. Системният клирънс на ленакапавир е 3,4 l/h въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след перорално приложение е нелинейна и по-малко от пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 50 до 1 800 mg.

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след подкожна инжекция (309 mg/ml) е пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 309 до 927 mg.

Други специални популации

Възраст, пол, полава идентичност, раса, етническа принадлежност и тегло

Популационните фармакокинетични анализи с използване на данни от изпитвания при възрастни, включително ограничен брой участници в старческа възраст ($n = 19$; ≥ 65 до 78 години), и юноши с тегло най-малко 35 kg не идентифицират клинично значими разлики в експозицията на ленакапавир, дължащи се на възраст, пол, определен при раждането, полава идентичност, раса, етническа принадлежност или тегло.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално изпитване фаза 1 при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Средните експозиции на ленакапавир (общ и несвързан) са съответно от 1,47 до 2,84 пъти и от 2,61 до 5,03 пъти по-високи за AUC_{inf} и C_{max} при участниците с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Това повишение обаче не се счита за клинично значимо въз основа на съотношението експозиция-отговор на ленакапавир. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при лица с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир 300 mg е оценена в специално проучване при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/минута). Експозициите на ленакапавир са повишени (съответно 84% и 162% за AUC_{inf} и C_{max}) при участниците с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, но повишението не се счита за клинично значимо. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при лица с терминален стадий на бъбречна болест, включително при пациентите на диализа (вж. точка 4.2). Тъй като ленакапавир е приблизително 99,8% свързан с протеини, не се очаква диализата да промени експозициите на ленакапавир.

Бременност

Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на ленакапавир по време на бременност и след раждане в сравнение с експозициите на ленакапавир при участнички, които не са бременни.

Лактация

Медианата ($Q1$, $Q3$) на съотношението кърма/плазма на концентрацията на ленакапавир при майката при участнички ($n = 102$ съответстващи двойки), които получават Yeytuo, е 0,52 (0,38; 0,77). Медианата ($Q1$, $Q3$) на плазмената концентрация при кърмачето ($n = 98$) е 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) в сравнение с медианата ($Q1$, $Q3$) на съответстващата плазмена концентрация при майката ($n = 96$) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Медианата ($Q1$, $Q3$) на плазменото съотношение кърмаче/майка на ленакапавир при кърмачета ($n = 98$ съответстващи двойки), кърмени от участнички, получаващи Yeytuo, е 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Ленакапавир не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Ленакапавир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при *gasH2* трансгенни мишки при дози до 300 mg/kg веднъж на всеки 13 седмици, което води до експозиции приблизително 88 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD).

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове са наблюдавани индуцирани от третирането с ленакапавир подкожно първични саркоми, свързани с фиброза и възпаление на мястото на инжектиране при животни, на които е приложена доза 927 mg/kg веднъж на всеки 13 седмици. При 11/110 животни се проявяват саркоми при високата доза, като всяко животно има до 16 места на инжектиране – което съответства на честота < 1% общо места на инжектиране при животните при високата доза. Концентрациите на лекарството в депата на местата на инжектиране са трудни за установяване, но системно дозата 927 mg/kg съответства на 44 пъти експозицията при хора при RHD. При нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) дозата 309 mg/kg съответства на 25 пъти експозицията при хора при RHD. Плъховете имат склонност за образуване на саркоми на мястото на подкожно инжектиране, но клиничната значимост не може да се изключи с оглед на голямата продължителност на персистиране на депото на лекарството при хора. Не са наблюдавани неоплазми, свързани със системната експозиция на ленакапавир, при каквато и да е доза.

При потомството на женски плъхове и зайци, третирани с ленакапавир по време на бременността, не се наблюдават токсикологично значими ефекти върху крайните точки за развитието.

При плъхове фертилитетът при мъжките и женските не се повлиява при експозиции на ленакапавир до 9 пъти (при мъжки) и 6 пъти (при женски) експозицията при хора при RHD. При плъхове и зайци ембриофеталното развитие не се повлиява при експозиции до съответно 20 и 159 пъти експозицията при хора при RHD. При плъхове пре- и постнаталното развитие не се повлиява при експозиции до 6 пъти експозицията при хора при RHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макрогол (E1521)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка, инжекциите трябва да се прилагат незабавно след изтегляне на разтвора в спринцовките. Химична и физична стабилност по време на употреба са доказани за 4 часа при 25°C извън опаковката.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инжекцията Yeutuo е опакована в комплект за приложение, съдържащ:

- 2 флакона от прозрачно стъкло, всеки съдържащ 1,5 ml инжекционен разтвор. Флаконите са запечатани с гумена запушалка от бутилов еластомер и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче;
- 2 игли за изтегляне (18G, 40 mm), 2 спринцовки за еднократна употреба и 2 обезопасени инжекционни игли за подкожна инжекция (22G; 13 mm).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Използвайте асептична техника. Преди приложение проверете визуално разтвора във флакона за видими частици и промяна на цвета. Yeutuo инжекция е жълт до кафяв разтвор. Не използвайте Yeutuo инжекция, ако разтворът е с променен цвят или съдържа видими частици. След като разтворът бъде изтеглен от флаконите, подкожните инжекции трябва да се приложат възможно най-скоро.

Компонентите на комплекта с инжекцията са само за еднократна употреба. Иглата 18G е само за изтегляне. За пълната доза са необходими две инжекции по 1,5 ml.

Пълни указания за употреба и работа с Yeutuo инжекция са предоставени в листовката (вж. „Указания за употреба“).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1976/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Үeytuo 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир (lenacapavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бежови, филмирани таблетки с форма на капсула с размери 10 mm x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „62L“ от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Үeytuo таблетки е показан в комбинация с по-безопасни сексуални практики за профилактика преди експозиция (pre-exposure prophylaxis, PrEP) за намаляване на риска от придобита по полов път инфекция с HIV-1 при възрастни и юноши с повишен риск от заразяване с HIV-1, които са с тегло най-малко 35 kg, за:

- перорално натоварване
 - перорален бриджинг
- (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Үeytuo трябва да се предписва от медицински специалист с опит в провеждането на профилактика на HIV.

Трябва да се направи скрининг на всички хора за HIV-1 преди започване на лечение с ленакапавир и допълнително според клиничната необходимост (вж. точки 4.3 и 4.4). Комбиниран антиген/антитяло тест и тест, базиран на HIV-РНК, трябва да са отрицателни. Предписващите лекари се съветват да направят и двата теста дори ако резултатът от теста, базиран на HIV-РНК, излезе след започване на лечение с ленакапавир. Ако не е налична комбинирана стратегия за изследване с двата теста, изследването трябва да следва местните ръководства.

Преди започване на лечение с Үeytuo медицинските специалисти трябва да идентифицират хората, за които е подходящо необходимото начално приложение и продължаване на схемата на прилагане на инжекции на всеки 6 месеца, и те трябва да бъдат посъветвани относно важността на спазването на графика с планирани посещения за приложение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Схемата на прилагане при възрастни и юноши с тегло най-малко 35 kg се състои от необходимо начално приложение (подкожни инжекции или перорални таблетки) (таблица 1), последвано от продължаващо приложение веднъж на всеки 6 месеца (подкожни инжекции).

Започване

В ден 1 необходимата доза е 927 mg ленакапавир, приложени чрез подкожна инжекция, и 600 mg, приети перорално. В ден 2 необходимата доза е 600 mg перорално.

Таблица 1: Схема на прилагане за начално приложение на ленакапавир

Време	
	Доза ленакапавир: Начално приложение^а
Ден 1	927 mg подкожна инжекция (2 x 1,5 ml инжекции ^б) 600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)
Ден 2	600 mg перорално (2 x 300 mg таблетки)

а Необходимо е придържане към пълната схема за начално приложение, състояща се от подкожни инжекции и перорални таблетки; ефикасността на ленакапавир е установена само при тази схема на прилагане.

б Две инжекции, като втората инжекция е най-малко на 5 сантиметра от първата инжекция (вж. „Начин на приложение“ в КХП на Yeytuo инжекционен разтвор).

Пропусната начална доза

Ако пероралната начална доза в ден 1 или ден 2 (600 mg) бъде пропусната, тя трябва да се приеме възможно най-скоро. Дозите в ден 1 и ден 2 не трябва да се приемат в един и същи ден.

Очаквани отложени инжекции

Ако по време на продължение на лечението се очаква планираната инжекция на 6 месеца да бъде отложена с повече от 2 седмици, може да се използват ленакапавир таблетки за перорална междинна бриджинг терапия (за период до 6 месеца, ако е необходимо) до възобновяване на инжекциите. Пероралната бриджинг терапия трябва да се започне в рамките на 26 до 28 седмици от последната инжекция. Схемата на прилагане е 300 mg (1 таблетка), приемани перорално веднъж на всеки 7 дни. Възобновете продължаващото инжекционно приложение в рамките на 7 дни след последната перорална доза.

Повръщане

Ако човекът повърне в рамките на 3 часа след приема на пероралната доза ленакапавир, трябва да се приеме друга перорална доза. Ако човекът повърне повече от 3 часа след приемане на пероралната доза ленакапавир, не е необходимо да се приема друга перорална доза ленакапавир и трябва да се продължи с планираната схема на прилагане.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при хора в старческа възраст. Съществуват ограничени данни от употребата на ленакапавир при хора на възраст 65 и повече години са ограничени (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при хора с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $[CrCl] \geq 15$ ml/min). ленакапавир не е проучван при хора с терминален стадий на бъбречна болест ($CrCl < 15$ ml/min или на бъбречна заместителна терапия) (вж. точка 5.2), поради това ленакапавир трябва да се използва с повишено внимание при тези хора.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата ленакапавир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Ленакапавир не е проучван при хора с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2), поради което ленакапавир трябва да се използва с повишено внимание при тези хора.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ленакапавир при деца и юноши с тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Ленакапавир таблетки трябва да се приемат перорално със или без храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават, тъй като ефектите върху абсорбцията на ленакапавир не са проучени. При хора, които не могат да гълтат таблетката цяла, таблетката може да бъде разделена наполовина и двете половини да бъдат приети една след друга, като се гарантира, че пълната доза е приета незабавно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба при хора с неизвестен HIV-1 статус (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A, P-gp и UGT1A1, като:

- антимикобактериални средства: рифампицин
- антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

(вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стратегия за профилактика

Уеутуо трябва да се използва само за предотвратяване на заразяване с HIV-1 при хора, за които е потвърдено, че са HIV-отрицателни. Отрицателният HIV-1 статус трябва да се потвърди преди започване на лечението с ленакапавир и допълнително според клиничната необходимост при хора, които получават ленакапавир.

При съмнение за скорошни (< 1 месец) експозиции на HIV-1 или при наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра HIV-1 инфекция, HIV-1 статусът трябва да се потвърди отново.

Уеутуо трябва да се използва за предотвратяване на заразяване с HIV-1 като част от стратегията за намаляване на риска от инфекции, предавани по полов път (ИПП). Трябва да се идентифицират хората, при които е подходящо необходимото начално приложение и продължаване на приложението чрез инжекции на всеки 6 месеца. Неспазването на необходимата схема на начално приложение и продължаващо лечение (вж. точка 4.2) може да доведе до заразяване с HIV-1. Хората трябва да се съветват и подкрепят относно спазването на схемата на прилагане на ленакапавир, прилагането на други мерки за предотвратяване на ИПП, както и относно важността на изследването за HIV-1 и други ИПП.

Средните плазмени концентрации на ленакапавир, свързани със значителна антивирусна активност, се достигат до ден 2 на необходимото начално приложение и се поддържат през дозовия интервал от 26 седмици (вж. точка 5.2). Точното време от започването на ленакапавир за HIV-1 PrEP до максимална защита срещу HIV-1 инфекция не е известно.

Риск от резистентност

Възможно е ленакапавир не винаги да е ефикасен за предотвратяване на инфекция с HIV-1 (вж. точка 5.1). Съществува риск от развиване на резистентност към ленакапавир, ако лицето се зарази с HIV-1 преди започване, докато получава или след прекратяване на Yeytuo. За свеждане на риска до минимум е от основно значение да се потвърди отрицателният HIV-1 статус преди всяка следваща инжекция, както и допълнително според клиничната необходимост. Yeytuo самостоятелно не представлява пълна схема за лечение на HIV-1 и се наблюдават мутации при някои хора с неоткрита инфекция с HIV-1 инфекция, които са приемали само Yeytuo. При хората, за които е потвърдено, че имат HIV-1, трябва незабавно да се започне пълната схема на лечение за HIV-1 за намаляване на риска от развитие на резистентност.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са умерени индуктори едновременно на CYP3A и P-gr (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни инхибитори едновременно на CYP3A, P-gr и UGT1A1 (т.е. всичките 3 пътя) (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ленакапавир

Ленакапавир е субстрат на CYP3A, P-gr и UGT1A1. Силните индуктори на CYP3A, P-gr, и UGT1A1 може да понижат значително плазмените концентрации на ленакапавир, което може да доведе до намалена ефикасност на ленакапавир. Съпътстващото приложение на ленакапавир със силни индуктори на CYP3A, P-gr и UGT1A1, различни от рифампицин, е противопоказано (вж. точка 4.3). Умерените индуктори на CYP3A и P-gr може да понижат плазмените концентрации на ленакапавир. Съпътстващото приложение на ленакапавир с умерени индуктори на CYP3A и P-gr, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори на CYP3A, P-gr и UGT1A1 заедно (т.е. всичките 3 пътя) може да повишат значимо плазмените концентрации на ленакапавир, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Силните инхибитори на само на CYP3A4 или силните инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gr не водят до клинично значимо повишение на експозицията на ленакапавир.

Ефект на ленакапавир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Ленакапавир е умерен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gr. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на ленакапавир с чувствителен субстрат на CYP3A и/или P-gr с тесен терапевтичен индекс. Ленакапавир не е клинично значим инхибитор на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP) и не инхибира транспортерите на органични аниони (organic anion-transporting polypeptides, OATP).

Клиничните данни за лекарствени взаимодействия на ленакапавир са от проучвания с ленакапавир за перорално приложение. Липсват клинични данни за лекарствени взаимодействия за ленакапавир за подкожно приложение.

Таблица 2: Взаимодействия между Yeutuо и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с ленакапавир
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^{a,б} (600 mg веднъж дневно) (силен индуктор на CYP3A и индуктор на P-гр и UGT)	Ленакапавир: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин Рифапентин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на рифабутин или рифапентин може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин с ленакапавир може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин Фенобарбитал		Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4). Трябва да се обмислят алтернативни антиконвулсанти.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на жълт кантарион може да понижи плазмените концентрации на ленакапавир.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с ленакапавир
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Атазанавир/кобицистат ^{б,в,г} (300 mg/150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на UGT1A1 и P-гр)	Ленакапавир: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Едновременното приложение на ленакапавир и силни инхибитори на CYP3A, P-гр и UGT1A1 не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Ефавиренц ^{б,в,г} (600 mg веднъж дневно) (умерен индуктор на CYP3A и индуктор на P-гр)	Ленакапавир: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Кобицистат ^{б,в,г} (150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-гр)	Ленакапавир: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Дарунавир/кобицистат ^{б,в,г} (800 mg/150 mg веднъж дневно) (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор и индуктор на P-гр)	Ленакапавир: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Тенофовир алафенамид ^{в,д} (25 mg) (субстрат на P-- гр)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Тенофовир ^е : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Не се налага адаптиране на дозата на тенофовир алафенамид.
ЕРГО-ПРОИЗВОДНИ		
Дихидроерготамин Ерготамин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на дихидроерготамин или ерготамин с ленакапавир.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА-5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрацията на инхибитори на PDE-5 може да е повишена при едновременно приложение с ленакапавир.	Употреба на инхибитори на PDE-5 при белодробна артериална хипертония: Не се препоръчва едновременно приложение с тадалафил. Употреба на инхибитори на PDE-5 при еректилна дисфункция: Силденафил: Препоръчва се начална доза 25 mg. Варденафил: Не повече от 5 mg за период от 24 часа. Тадалафил: - За употреба според необходимостта: но не повече от 10 mg на всеки 72 часа - За употреба веднъж дневно: дозата не трябва да превишава 2,5 mg

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с ленакапавир
КОРТИКОСТЕРОИДИ (за системно приложение)		
Дексаметазон Хидрокортизон/кортизон	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на кортикостероидите може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир. Плазмените концентрации на ленакапавир може са понижени при едновременно приложение със системен дексаметазон.	Едновременното приложение на ленакапавир с кортикостероиди, чиито експозиции значително се повишават от инхибитори на CYP3A, може да повиши риска от синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Започнете с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на дексаметазон за системно приложение с ленакапавир, особено при дългосрочна употреба. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди.
HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	Започнете ловастатин и симвастатин с най-ниската начална доза и титрирайте внимателно, като проследявате за безопасност (напр. миопатия).
Аторвастатин		Не се налага адаптиране на дозата на аторвастатин.
Питавастатин ^{в,д} (2 mg единична доза; едновременно или 3 дни след ленакапавир) (субстрат на OATP)	Питавастатин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата питавастатин и розувастатин.
Розувастатин ^{в,д} (5 mg единична доза) (субстрат на BCRP и OATP)	Розувастатин: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на дигоксин може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с ленакапавир
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Мидазолам ^{в,д} (2,5 mg единична доза; перорално; едновременно приложение) (субстрат на CYP3A)	Мидазолам: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-хидроксимидазолам ^ж : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на мидазолам или триаолоам с ленакапавир.
Мидазолам ^{в,д} (2,5 mg единична доза; перорално 1 ден след ленакапавир) (субстрат на CYP3A)	Мидазолам: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-хидроксимидазолам ^ж : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Триаолоам	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на триаолоам може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Директни перорални антикоагуланти (DOAC) Ривароксабан Дабигатран Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на DOAC може да се повиши при едновременно приложение с ленакапавир.	Може да е необходимо адаптиране на дозата DOAC поради потенциалния риск от кървене. Направете справка в кратката характеристика на продукта на DOAC за допълнителна информация относно употребата в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A и/или инхибитори на P-gp.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Вориконазол ^{а,б,з} (400 mg два пъти дневно/200 mg два пъти дневно) (силен инхибитор на CYP3A)	Ленакапавир: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ленакапавир.
Итраконазол Кетоконазол	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на ленакапавир може да се повиши при едновременно приложение с итраконазол или кетоконазол.	
АНТАГОНИСТИ НА H2-РЕЦЕПТОРИТЕ		
Фамотидин ^{а,б} (40 mg веднъж дневно, 2 часа преди ленакапавир)	Фамотидин: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на фамотидин.

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху концентрациите. Средна процентна промяна на AUC, C _{max}	Препоръки относно едновременното приложение с ленакапавир
ПЕРОРАЛНИ /ИЛИ ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дългодействащи контрацептиви: Медроксипрогестерон ацетат Етоногестрел Норетистерон енантат	Наблюдаваните данни не показват клинично значими промени в експозицията на дългодействащи контрацептиви.	Не се налага адаптиране на дозата на пероралните или дългодействащи контрацептиви.
Перорални контрацептиви: Етинилестрадиол Прогестини	Взаимодействието не е проучвано. Плазмената концентрация на пероралните контрацептиви може да е повишена при едновременно приложение с ленакапавир.	
ПОЛОВИ ХОРМОНИ (феминизиращи или маскулинизиращи)		
Естрадиол Тестостерон	Наблюдаваните данни не показват клинично значими промени в експозицията на естрадиол и тестостерон.	Не се налага адаптиране на дозата на тези полови хормони.
Антиандрогени Прогестоген	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да са повишени при едновременно приложение с ленакапавир.	

- а На гладно.
- б Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 300 mg, приложена перорално.
- в След хранене.
- г Тези антиретровирусни лекарствени продукти са сонди за посочените ензими/транспортни и не трябва да се прилагат едновременно с ленакапавир за PrEP.
- д Това проучване е проведено с използване на единична доза ленакапавир 600 mg след натоварваща схема с 600 mg два пъти дневно за 2 дни; единични дози 600 mg ленакапавир са приложени перорално с всеки едновременно приложен лекарствен продукт.
- е Тенофовир алафенамид се преобразува до тенофовир *in vivo*.
- ж Основен активен метаболит на мидазолам.
- з Това проучване е проведено с използване на натоварваща доза вориконазол 400 mg два пъти дневно за ден, последвана от 200 mg поддържаща доза два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Ако жена планира бременност, трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от започване или продължаване на Yeytuo по време на бременност.

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на 130 случая на бременност) от употребата на ленакапавир при бременни жени. Честотата на нежелан изход от бременността при участниците, които получават Yeytuo, е сходна със съобщената фоновата честота.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на Yeytuo по време на бременност може да се обмисли само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Ленакапавир присъства в кърмата. Ленакапавир е открит в ниски нива при новородени, кърмени от майки, които са забременели, докато получават Yeytuo (вж. точка 5.2). Има недостатъчна информация за ефектите на ленакапавир при новородени/кърмачета.

Употребата на Yeytuo по време на кърмене може да се обмисли, ако очакваната полза превишава риска за детето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ленакапавир върху фертилитета при мъже или жени. Проучванията при животни не показват ефекти на ленакапавир върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Yeytuo да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Не са идентифицирани нежелани реакции към ленакапавир, приеман перорално, при възрастни и юноши в PURPOSE 1 и PURPOSE 2.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране хората трябва да се проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции. Лечението на предозиране на Yeytuo включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на лицето. Тъй като ленакапавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно той да може значимо да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; други антивирусни средства, АТС код: J05AX31

Механизъм на действие

Ленакапавир е многоетапен, селективен инхибитор на функцията на капсида на HIV-1, който пряко се свързва с интерфейса между субединиците на капсидния протеин (CA). Ленакапавир инхибира репликацията на HIV-1 чрез повлияване на множество, основни етапи в жизнения цикъл на вируса, включително медирания от капсида ъптейк на HIV-1 провирусна ДНК в ядрото (като блокира протеините за импортиране в ядрото, които се свързват с капсида), асемблирането и освобождаването на вируса (като повлиява Gag/Gag-Pol функцията,

намалявайки производството на СА субединици) и образуването на ядрото на капсида (като намалява степента на свързване на субединиците на капсида, водещо до неправилно формирани капсиди).

Антивирусна активност и селективност *in vitro*

Антивирусната активност на ленакапавир при лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, PBMC, първични моноцити/макрофаги и CD4+ T-лимфоцити. Стойностите на EC50 и селективността (CC50/EC50) варират съответно от 30 до 190 pM и 140 000 до > 1 670 000 за див тип (WT) на вируса HIV-1. Коригираната за протеини EC95 на ленакапавир е 4 nM (3,87 ng на ml) в MT-4 T-клетъчната линия за WT HIV-1 вирус.

Ленакапавир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу всички HIV-1 групи (M, N, O), включително подтипове A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Ленакапавир е от 15 до 25 пъти по-малко активен срещу HIV-2 изолати в сравнение с HIV-1.

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HIV-1 варианти с намалена чувствителност към ленакапавир. *In vitro* селекциите за резистентност с ленакапавир идентифицират 7 мутации в СА: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S и T107N самостоятелно или в двойна комбинация. Фенотипната чувствителност към ленакапавир е намалена от 4 до > 3 226 пъти в сравнение с вируса WT.

В клинични изпитвания

Съобщава се за 2 инцидентни инфекции (възникнали след започване на ленакапавир за HIV-1 PrEP) при участниците в групата на ленакапавир в изпитването PURPOSE 1. Двете инфекции възникват след времето на първичния анализ. При генотипизирането на вируса при един от участниците не се откриват свързани с резистентност към ленакапавир капсидни субституции. Вторият участник е с вирусни товари, които са твърде ниски за генотипизиране.

Наблюдавани са 3 инцидентни инфекции при участниците в групата на ленакапавир в изпитването PURPOSE 2. Едната от инфекциите възниква след времето на първичния анализ. Вируси със свързани с резистентност към ленакапавир капсидни субституции са открити при 3 от участниците – 2 с N74D и 1 с Q67H/K70R.

Кръстосана резистентност

Антивирусната активност на ленакапавир *in vitro* е установена срещу широк спектър от мутации, насочени към HIV-1 сайта-и получени от пациенти HIV-1 изолати с резистентност към 4-те основни класа антиретровирусни средства (NRTI, NNRTI, INSTI и PI; n = 58), както и към вируси, резистентни към инхибитори на съзряването (n = 32) и към вируси, резистентни към класа инхибитори на навлизането (entry inhibitor, EI) (фостемсавир, ибализумаб, маравирик и енфувиртид; n = 42). Тези данни показват, че ленакапавир запазва пълна активност срещу всички тествани варианти, демонстрирайки неприпокриващ се профил на резистентност. Освен това антивирусната активност на ленакапавир в изолати на пациенти не се повлиява от наличието на естествено налични Gag полиморфизми.

Ефекти върху електрическата активност на сърцето (електрокардиограма)

В задълбочено проучване с паралелен дизайн по отношение на QT/QTc ленакапавир не оказва клинично значим ефект върху QTcF интервала. При супратерапевтични експозиции на ленакапавир (16 пъти по-високи от терапевтичните експозиции на ленакапавир) прогнозираното средно (горен 90% доверителен интервал) удължаване на QTcF интервала е

2,6 (4,8) msec и няма връзка ($p = 0,36$) между наблюдаваните плазмени концентрации на ленакапавир и промените в QTcF.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на ленакапавир за предотвратяване на заразяването с HIV-1 са оценени в две рандомизирани, двойно слепи, активно-контролирани, многонационални изпитвания (PURPOSE 1 и PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Това проучване е проведено при сексуално активни цисжени. Участничките са рандомизирани да получават ленакапавир съгласно препоръчителната схема на прилагане (вж. таблица 1, точка 4.2 в КХП на Yeu tuo инжекционен разтвор; $n = 2\,134$), веднъж дневно емтрицитабин/тенофовир алафенамид (FTC/TAF ($n = 2\,136$) или веднъж дневно емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (FTC/TDF) ($n = 1\,068$) в съотношение 2:2:1.

Медианата на възрастта на участничките е 21 години (диапазон: 16 – 26 години); като 99,9% са чернокожи. Характеристиките на изходното ниво при рандомизираните участници са сходни с тези на популацията, при която е проведен скринингът.

Ефикасността на ленакапавир е установена чрез сравняване на честотата на HIV-1 в групата на ленакапавир спрямо честотата на HIV-1 в групата на FTC/TDF. Инцидентни HIV-1 инфекции не са наблюдавани при никоя от участничките (0%) в групата на ленакапавир в сравнение с 16 (1,5%) участници в групата на FTC/TDF. Ленакапавир показва превъзходство със 100% намаление на риска от заразяването с HIV-1 спрямо FTC/TDF (таблица 3).

Таблица 3: Общо резултати за инфекция с HIV-1 в PURPOSE 1^a

	Ленакапавир n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Коефициент на риск (95% CI)
Човекогодини	1 939	949	-
HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодини)	0 (0,00)	16 (1,69)	Ленакапавир/ FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

CI = доверителен интервал

PURPOSE 2

Това проучване е проведено при сексуално активни цисмъже, трансжени, трансмъже и небинарни участници. Участниците са рандомизирани да получават ленакапавир съгласно препоръчителната схема на прилагане (вж. таблица 1, точка 4.2 в КХП на Yeu tuo инжекционен разтвор; $n = 2\,179$) или веднъж дневно FTC/TDF ($n = 1\,086$) в съотношение 2:1.

Медианата на възрастта на участниците е 29 години (диапазон: 17 – 74); 33% са бели; 27% са чернокожи, 13% са азиатци; 63% са испано-/латиноамериканци; 22% са идентифицирани като такива с обърнат пол (трансжени, трансмъже и небинарни хора); 1% са над 65 години. Характеристиките на изходното ниво при рандомизираните участници са сходни с тези на популацията, при която е проведен скринингът.

Ефикасността на ленакапавир е установена чрез сравняване на честотата на HIV-1 в групата на ленакапавир спрямо честотата на HIV-1 в групата на FTC/TDF. Инцидентни HIV-1 инфекции са наблюдавани при 2 (0,1%) от участниците в групата на ленакапавир в сравнение с 9 (0,8%) от участниците в групата на FTC/TDF. ленакапавир показва превъзходство с 89% намаление спрямо FTC/TDF (таблица 4). HIV-1 инфекции при двама от участниците, получаващи ленакапавир, са диагностицирани с използване на стандартно серологично изследване за HIV.

Таблица 4: Общо резултати за инфекция с HIV-1 в PURPOSE 2

	Ленакапавир n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Коефициент на риск (95% CI)
Човекогодици	1 938	967	-
HIV-1 инфекции (честота на 100 човекогодици)	2 (0,1)	9 (0,93)	Ленакапавир/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = доверителен интервал

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ленакапавир в една или повече подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Подкожно приложение

Абсолютната бионаличност на ленакапавир след подкожно приложение е 91% въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. При подкожно приложение ленакапавир образува депо от лекарството, като ленакапавир се освобождава бавно от мястото на приложение и пиковите плазмени концентрации се наблюдават 84 дни след прилагане на дозата.

Перорално приложение

След перорално приложение ленакапавир се абсорбира с пикови плазмени концентрации приблизително 4 часа след прилагането на ленакапавир. Абсолютната бионаличност след перорално приложение на ленакапавир е ниска въз основа на популационен фармакокинетичен анализ (приблизително от 4 до 7%). Ленакапавир е субстрат на P-гр.

AUC, C_{max} и T_{max} на ленакапавир са сравними след прием на храна с ниско съдържание на мазнини (~400 kcal, 25% мазнини) или високо съдържание на мазнини (~1 000 kcal, 50% мазнини) в сравнение с прием на гладно. Перорално ленакапавир може да се прилага независимо от приема на храна.

Фармакокинетични показатели

Изчислените популационни фармакокинетични параметри на ленакапавир след перорално и подкожно приложение при възрастни и юноши (с тегло най-малко 35 kg) са представени в таблица 5. Сходни експозиции се постигат, когато ленакапавир се прилага подкожно в областта на корема или бедрото.

Таблица 5: Фармакокинетични показатели на ленакапавир след перорално и подкожно приложение при възрастни и юноши, получаващи Yeytuo

Параметър Средно (%CV) ^{a,б}	Ден 1 до края на седмица 26	Стационарно състояние
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = коефициент на вариация

a Симулирани експозиции с използване на популационен ФК анализ.

б Средните плазмени концентрации на ленакапавир достигат коефициент на инхибиране 4 (IQ4; 4 пъти по-висок от коригираната за протеин 95% ефективна концентрация *in vitro*), свързан със значителна антивирусна активност, до ден 2 от необходимото начално приложение и се поддържа над IQ4 през дозовия интервал 26 седмици.

Разпределение

Обемът на разпределение на ленакапавир в стационарно състояние е 1 657 литра въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. Ленакапавир се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,8%).

Биотрансформация

След единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран ленакапавир при здрави участници 76% от общата радиоактивност се възстановява във фецеса и < 1% в урината. Непромененият ленакапавир е преобладаващата част в плазмата (69%) и фецеса (33%). Метаболизмът играе по-малка роля при елиминирането на ленакапавир. Ленакапавир се метаболизира чрез оксидиране, N-деалкилиране, хидрогениране, амидна хидролиза, глюкурониране, конюгиране с хексоза, конюгиране с пентоза и конюгиране с глутатион; предимно чрез CYP3A и UGT1A1. Никой отделен циркулиращ метаболит не представлява > 10% от свързаната с лекарството плазмена експозиция.

Елиминиране

Медианата на полуживот след перорално и подкожно приложение варира съответно от 10 до 12 дни и от 8 до 12 седмици. Системният клирънс на ленакапавир е 3,4 l/h въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след перорално приложение е нелинейна и по-малко от пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 50 до 1 800 mg.

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир след подкожна инжекция (309 mg/ml) е пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон от 309 до 927 mg.

Други специални популации

Възраст, пол, полова идентичност, раса, етническа принадлежност и тегло

Популационните фармакокинетични анализи с използване на данни от изпитвания при възрастни, включително ограничен брой участници в старческа възраст (n = 19; ≥ 65 до 78 години), и юноши с тегло най-малко 35 kg не идентифицират клинично значими разлики в експозицията на ленакапавир, дължащи се на възраст, пол, определен при раждането, полова идентичност, раса, етническа принадлежност или тегло.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 300 mg ленакапавир е оценена в специално изпитване фаза 1 при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Средните експозиции на ленакапавир (общ и несвързан) са съответно от 1,47 до 2,84 пъти и от 2,61 до 5,03 пъти по-високи за AUC_{inf} и C_{max} при участниците с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Това повишение обаче не се счита за клинично значимо въз основа на съотношението експозиция-отговор на ленакапавир. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при хора с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична доза ленакапавир 300 mg е оценена в специално проучване при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/минута). Експозициите на ленакапавир са повишени (съответно 84% и 162% за AUC_{inf} и C_{max}) при участниците с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, но повишението не се счита за клинично значимо. Фармакокинетиката на ленакапавир не е проучвана при хора с терминален стадий на бъбречна болест, включително при пациентите на диализа (вж. точка 4.2). Тъй като ленакапавир е приблизително 99,8% свързан с протеини, не се очаква диализата да промени експозициите на ленакапавир.

Бременност

Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на ленакапавир по време на бременност и след раждане в сравнение с експозициите на ленакапавир при участнички, които не са бременни.

Лактация

Медианата ($Q1$, $Q3$) на съотношението кърма/плазма на концентрацията на ленакапавир при майката при участнички ($n = 102$ съответстващи двойки), които получават Yeytuo, е 0,52 (0,38; 0,77). Медианата ($Q1$, $Q3$) на плазмената концентрация при кърмачето ($n = 98$) е 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) в сравнение с медианата ($Q1$, $Q3$) на съответстващата плазмена концентрация при майката ($n = 96$) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Медианата ($Q1$, $Q3$) на плазменото съотношение кърмаче/майка на ленакапавир при кърмачета ($n = 98$ съответстващи двойки), кърмени от участнички, получаващи Yeytuo, е 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Ленакапавир не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Ленакапавир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при $gasH2$ трансгенни мишки при дози до 300 mg/kg/доза веднъж на всеки 13 седмици, което води до експозиции приблизително 88 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD).

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове са наблюдавани индуцирани от третирането с ленакапавир подкожно първични саркоми, свързани с фиброза и възпаление на мястото на инжектиране при животни, на които е приложена доза 927 mg/kg веднъж на всеки 13 седмици. При 11/110 животни се проявяват саркоми при високата доза, като всяко животно има до 16 места на инжектиране – което съответства на честота $< 1\%$ общо места на инжектиране при животните при високата доза. Концентрациите на лекарството в депата на местата на инжектиране са трудни за установяване, но системно дозата 927 mg/kg съответства на 44 пъти експозицията при хора при RHD. При нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект

(no-observed-adverse-effect level, NOAEL) доза 309 mg/kg съответства на 25 пъти експозицията при хора при RHD. Плъховете имат склонност за образуване на саркоми на мястото на подкожно инжектиране, но клиничната значимост не може да се изключи с оглед на голямата продължителност на персистиране на депото на лекарството при хора. Не са наблюдавани неоплазми, свързани със системната експозиция на ленакапавир при каквато и да е доза.

При потомството на женски плъхове и зайци, третирани с ленакапавир по време на бременността, не се наблюдават токсикологично значими ефекти върху крайните точки за развитието.

При плъхове фертилитетът при мъжките и женските не се повлиява при експозиции на ленакапавир до 9 пъти (при мъжки) и 6 пъти (при женски) експозицията при хора при RHD. При плъхове и зайци ембрио-феталното развитие не се повлиява при експозиции до съответно 20 и 159 пъти експозицията при хора при RHD. При плъхове пре- и постнаталното развитие не се повлиява при експозиции до 6 пъти експозицията при хора при RHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Коповидон
Магнезиев стеарат (E572)
Полоксамер

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Yeytuo са опаковани в бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща полиестерна спирала и сушител силикагел. Всяка бутилка е затворена с бяла,

защитена от деца капачка на винт с непрекъсната резба, с индукционно запечатано фолио с алуминиево покритие. Опаковка по 4 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1976/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Уейтуо 464 mg инжекционен разтвор
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки еднодозов флакон съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 463,5 mg ленакапавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също макрогол (Е1521) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 еднодозови флакона
2 игли за изтегляне
2 спринцовки
2 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1976/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yeytuo 464 mg инжекционен разтвор
ленакапавир
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТА С УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ
(ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yeytuo 464 mg инжекционен разтвор
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

463,5 mg/1,5 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Само за медицински специалисти
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ФЛАКОН x 2



СПРИНЦОВКА x 2



18G, 40 mm ИГЛА ЗА ИЗТЕГЛЯНЕ x 2



22G, 13 mm ИНЖЕКЦИОННА ИГЛА x 2



ЗАБЕЛЕЖКА: всички компоненти са за еднократна употреба.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВНИМАНИЕ!

- За пълната доза са необходими **ДВЕ** инжекции по **1,5 ml**.
- Иглата 18G е **само за изтегляне**.

Уверете се, че:

- флаконът и приготвената спринцовка съдържат **жълт до кафяв разтвор без частици**
- компонентите **не са повредени**
- срокът на годност на продукта **не е изтекъл**.

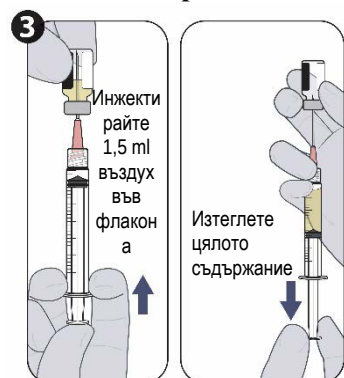
Пригответе флакона.



Поставете иглата за изтегляне 18G на спринцовката.



Напълнете спринцовката.



Отстранете иглата за изтегляне 18G от спринцовката.



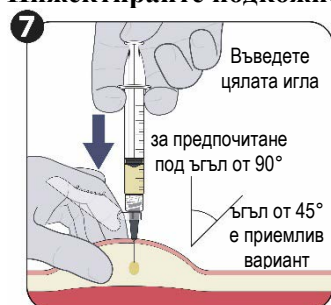
Поставете инжекционна игла 22G на спринцовката, отстранете въздушните мехурчета и нагласете 1,5 ml.



Изберете и почистете мястото на инжектиране.



Инжектирайте подкожно 1,5 ml Yeytuo.



Приложете 2-та инжекция.



ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Уейтуо 300 mg филмирани таблетки
ленакапавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

4 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1976/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yeytuo [само за картонената опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само за картонената опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

[Само за картонената опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Үeytuo 464 mg инжекционен разтвор ленакапавир (lenacapavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Үeytuo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Үeytuo
3. Как се прилага Үeytuo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Үeytuo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Үeytuo и за какво се използва

Үeytuo съдържа активното вещество ленакапавир. Това е дългодействащо антиретровирусно лекарство, известно като капсиден инхибитор. Ленакапавир, активното вещество в Үeytuo, се свързва с протеините във външния слой на вируса на ХИВ-1 и нарушава способността му да се размножава и разпространява.

Үeytuo се използва за подпомагане на **предотвратяването на ХИВ-1 инфекция при възрастни и юноши** с тегло най-малко 35 kg, които са с повишен риск от заразяване с ХИВ-1. Това се нарича *профилактика преди експозиция*. То трябва да се използва в комбинация с по-безопасни сексуални практики.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Үeytuo

Не използвайте Үeytuo

- Ако сте **алергични** към ленакапавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не знаете дали имате **ХИВ**. **Трябва да се изследвате**, за да се гарантира, че нямате ХИВ, преди да започнете лечение с Үeytuo, тъй като Үeytuo може само да предотвратява ХИВ, ако все още не сте заразени.
- Ако приемате някое от следните лекарства:
 - **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност.

→ **Не трябва да Ви се прилага Үeytuo и незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако смятате, че някое от горните се отнася за Вас.**

Предупреждения и предпазни мерки

- **Използването само на Yeutuo може да не Ви предпази от заразяване с ХИВ. Трябва да вземате допълнителни мерки за предотвратяване на заразяването с ХИВ, докато Ви се прилага Yeutuo.**
 - Винаги използвайте по-безопасни сексуални практики. Използвайте презервативи за намаляване на контакта със сперма, вагинална течност или кръв.
 - Не споделяйте и не използвайте отново игли или други принадлежности за инжектиране или употреба на вещества.
 - Трябва да Ви бъдат направени изследвания за инфекции, предавани по полов път, като сифилис и гонорея. Тези инфекции правят по-лесно заразяването с ХИВ.
- **Изследвайте се за ХИВ**, преди да започнете Yeutuo и преди всяка инжекция, когато Вашият лекар или медицинска сестра Ви каже. Трябва да се изследвате редовно, за да се гарантира, че сте с отрицателен резултат за ХИВ, докато Ви се прилага това лекарство.
- **Явявайте се на всички планирани посещения**, за да получавате навреме Вашите инжекции Yeutuo. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако обмисляте спиране на инжекциите: спирането им може да повиши риска от заразяване с ХИВ. Ако спрете или пропуснете планирани инжекции, може да е необходимо да приемате други лекарства или предпазни мерки за намаляване на риска от заразяване с ХИВ и евентуално развитие на вирусна резистентност.
- **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако мислите, че може да сте заразени с ХИВ. Може да е необходимо да Ви бъдат направени допълнителни изследвания, за да е сигурно, че все още не сте заразени с ХИВ.
- Ако имате грипоподобно заболяване, това може да означава, че наскоро сте били заразени с ХИВ. Това може да са признаци на ХИВ инфекция:
 - умора
 - повишена температура
 - болка в ставите или мускулите
 - главоболие
 - повръщане или диария
 - обрив
 - нощно изпотяване
 - увеличени лимфни възли в областта на шията или слабините

→ Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра за всяко грипоподобно заболяване, появило се през месеца, преди да започнете Yeutuo, или по което и да е време, докато приемате Yeutuo.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как да предотвратите заразяване с ХИВ.

- **Yeutuo инжекция е дългодействащо лекарство**
Ако спрете инжекциите Yeutuo, ленакапавир (активното вещество в Yeutuo) може да остане в организма Ви в продължение на година или повече след последната инжекция, **но количеството в организма Ви може да е прекалено малко за предпазване от заразяване с ХИВ.**

- **Реакции на мястото на инжектиране на Yeutuo**

→ На мястото на инжектиране може да се появи трърдо образуване или бучка. В някои случаи такива бучки остават за повече от година, а в някои случаи може да не изчезнат. Ако бучката не е изчезнала към момента на следващата инжекция, уведомете Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*.

Деца и юноши

Това лекарство не се дава на хора с тегло под 35 kg, тъй като то не е проучвано при тези хора.

Други лекарства и Yeutuо

Трябва да кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Yeutuо може да взаимодейства с други лекарства. Това може да попречи на правилното действие на Yeutuо или други лекарства или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар или медицинска сестра да промени дозата или да провери кръвните нива.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат с Yeutuо:

- **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не трябва да Ви се прилага Yeutuо инжекция и трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, особено ако приемате:

- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза, съдържащи:
 - рифабутин или рифапентин
- противогърчови средства, използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове, съдържащи:
 - окскарбазепин или фенобарбитал
- лекарства, използвани за лечение на мигрена, съдържащи:
 - дихидроерготамин или ерготамин
- лекарства, използвани за лечение на импотентност и белодробна хипертония, съдържащи:
 - силденафил или тадалафил
- лекарства, използвани за лечение на импотентност, съдържащи:
 - варденафил
- кортикостероиди (известни също като „стероиди“), приемани през устата или прилагани чрез инжекция, използвани за лечение на алергии, възпалителни заболявания на червата и други заболявания, включващи възпаления в организма, съдържащи:
 - дексаметазон или хидрокортизон/кортизон
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, съдържащи:
 - ловастатин или симвастатин
- антиаритмични средства, използвани за лечение на сърдечни проблеми, съдържащи:
 - дигоксин
- лекарства, използвани за подпомагане на съня, съдържащи:
 - мидазолам или триазолам.
- противосъсирващи средства, използвани за предотвратяване на образуването и лечение на кръвни съсиреци, съдържащи:
 - ривароксабан, дабигатран или едоксабан

→ Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някои от тези лекарства или започнете да приемате някое от тези лекарства, докато Ви се прилага Yeutuо. Не спирайте лечението, без да сте разговаряли с Вашия лекар или медицинска сестра.

Үeytuo е дългодействащо лекарство. Ако след като разговаряте с Вашия лекар или медицинска сестра решите да спрете приема на това лекарство, трябва да знаете, че ниски нива на ленакапавир могат да останат в организма Ви в продължение на много месеци след последната инжекция. Някои други лекарства обаче може да бъдат повлияни от ниските нива на ленакапавир в организма Ви, ако ги приемате в рамките на 9 месеца след последната инжекция Үeytuo. Трябва да се консултирате с Вашия лекар или медицинска сестра дали такива лекарства са безопасни за Вас, след като спрете Үeytuo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако кърмите или обмисляте кърмене, трябва да обсъдите това с Вашия лекар или медицинска сестра.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Үeytuo да има някакъв ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Үeytuo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Үeytuo

Трябва да имате отрицателен резултат от изследване за ХИВ, преди да започнете Үeytuo и преди всяка инжекция.

Ще приемате таблетки през устата и Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложи инжекции под кожата, когато започнете лечението с Үeytuo. След това ще получавате инжекции на всеки 6 месеца.

Ден 1:

- **Две таблетки,** приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.
- **Две инжекции,** приложени от Вашия лекар или медицинска сестра. Двете инжекции ще бъдат приложени по едно и също време на разстояние от най-малко 5 сантиметра една от друга и може да бъдат приложени в областта на корема или бедрото.

Ден 2:

- **Две таблетки,** приемани през устата, както е посочено по-горе.

На всеки 6 месеца:

- **Две инжекции,** приложени от Вашия лекар или медицинска сестра, както е посочено по-горе.

Ако срещате затруднения да преглътнете таблетката цяла, може да я разделите наполовина. Приемете двете половини на таблетката една след друга, за да приемете пълната доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

Важно е да се явявате на планираните посещения на всеки 6 месеца (26 седмици) за поставяне на инжекциите Yeytuo. Това ще продължи да подпомага защитата Ви от заразяване с ХИВ.

- Планирайте Вашите посещения с Вашия лекар или медицинска сестра, за да се гарантира, че ще получите навреме следващите си инжекции.
- Трябва да получите следващите си инжекции в рамките на 28 седмици след последната инжекция.

Ако Ви бъде приложен повече Yeytuo от необходимото

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат това лекарство, затова няма вероятност да Ви бъде приложено повече от необходимото. Ако сте притеснени, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако пропуснете инжекция Yeytuo

- Ако мислите, че няма да можете да се явите за планирано посещение за Вашите инжекции, обадете се на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, за да обсъдите възможностите. Ако трябва да отложите планирано посещение за инжекция, има вариант вместо това временно да приемате Yeytuo таблетки.
- **Използвайте Yeytuo таблетки, ако трябва да отложите планирано посещение за инжекция**
 - Приемайте по една таблетка през устата на всеки 7 дни до възобновяване на инжекциите. Таблетките може да се приемат със или без храна.
 - Важно е да продължите лечението с Yeytuo съгласно препоръките на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако пропуснете приема или повърнете таблетките, вижте листовката на Yeytuo таблетки, за да проверите какво трябва да направите.

Не спирайте прилагането на Yeytuo, без да сте се посъветвали с Вашия лекар или медицинска сестра

Продължете да използвате Yeytuo инжекции толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар или медицинска сестра. Не спирайте, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не са Ви посъветвали да го направите. Пропускането на доза Yeytuo инжекции или таблетки повишава риска от заразяване с ХИВ.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- **Реакции на мястото на инжектиране на Yeytuo**
Симптомите може да включват:
 - твърдо образуване или бучка, за които може да е необходимо по-дълго време, отколкото при други реакции на мястото на инжектиране, за да изчезнат или може да не изчезнат
 - болка и дискомфорт
 - възпалителна реакция, проявяваща се като зачервяване, сърбеж и подуване
 - отворена рана върху кожата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Yeutuo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yeutuo

Активно вещество: ленакапавир. Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 463,5 mg ленакапавир.

Други съставки: макрогол (E1521), вода за инжекции.

Как изглежда Yeutuo и какво съдържа опаковката

Yeutuo инжекционен разтвор (инжекция) е бистър, жълт до кафяв разтвор без видими частици. Yeutuo се доставя в два стъклени флакона, всеки съдържащ 1,5 ml инжекционен разтвор. Тези флакони се доставят в комплект за инжектиране, който съдържа 2 игли за изтегляне (с които Вашият лекар или медицинска сестра да изтегли Yeutuo от флакона), 2 спринцовки за еднократна употреба и 2 инжекционни игли.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Указания за употреба - Yeytuo 464 mg инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа

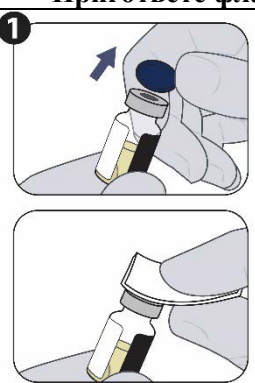
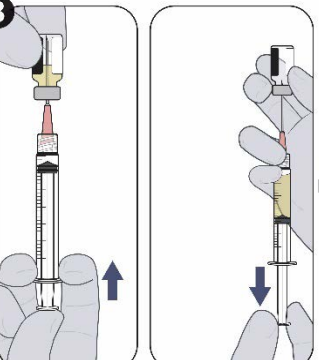
2 x флакона	
2 x спринцовки	
2 x 18G, 40 mm игли за изтегляне	
2 x 22G, 13 mm инжекционни игли	

Всички компоненти са за еднократна употреба.

За пълната доза са необходими две **1,5 ml** инжекции. Иглата 18G е **само за изтегляне**.

Уверете се, че:

- флаконът съдържа **жълт до кафяв разтвор без частици**
- видът на съдържанието **не е променен**
- продуктът **не е с изтекъл срок на годност**

1. Пригответе флакона.	
	Отстранете капачката.
	Почистете запушалката с кърпичка, напоена със спирт.
2. Поставете иглата за изтегляне 18G на спринцовката.	
	
3. Напълнете спринцовката.	
	• Инжектирайте 1,5 ml въздух във флакона. • Изтеглете цялото съдържание.
4. Отстранете иглата за изтегляне 18G от спринцовката.	
	

5. Поставете инжекционна игла 22G на спринцовката, отстранете въздушните мехурчета и нагласете 1,5 ml. 5	
6. Изберете и почистете мястото на инжектиране. 6 Опции за място на инжектиране (най-малко на 5 cm около пъпа)	Опции за място на инжектиране (най-малко на 5 cm около пъпа)
7. Инжектирайте подкожно 1,5 ml Yeytuo. 7	
8. Приложете 2-та инжекция. 8	

Листовка: информация за пациента

Үeytuo 300 mg филмирани таблетки ленакапавир (lenacapavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Үeytuo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Үeytuo
3. Как да приемате Үeytuo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Үeytuo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Үeytuo и за какво се използва

Үeytuo съдържа активното вещество ленакапавир. Това е дългодействащо антиретровирусно лекарство, известно като капсиден инхибитор. Ленакапавир, активното вещество в Үeytuo, се свързва с протеините във външния слой на вируса на ХИВ-1 и нарушава способността му да се размножава и разпространява.

Үeytuo се използва за подпомагане на **предотвратяването на ХИВ-1 инфекция при възрастни и юноши** с тегло най-малко 35 kg, които са с повишен риск от заразяване с ХИВ-1. Това се нарича *профилактика преди експозиция*. То трябва да се използва в комбинация с по-безопасни сексуални практики.

Вашият лекар ще Ви посъветва да приемете таблетки Үeytuo, когато Ви бъдат приложени за първи път инжекциите Үeytuo.

Ако Ви се прилага Үeytuo инжекции, но планирате да пропуснете планирани инжекции с Үeytuo, вместо това можете да приемате Үeytuo таблетки, докато отново можете да получавате инжекциите (вижте точка 3).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Үeytuo

Не приемайте Үeytuo

- Ако сте **алергични** към ленакапавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не знаете **дали имате ХИВ**. **Трябва да се изследвате**, за да се гарантира, че нямате ХИВ, преди да започнете лечение с Үeytuo, тъй като Үeytuo може само да предотвратява ХИВ, ако все още не сте заразени.

- Ако приемате някое от следните лекарства:
 - **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
 - **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност.

→ Не приемайте Yeutuo и незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако смятате, че някое от горните се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

- **Използването само на Yeutuo може да не Ви предпази от заразяване с ХИВ. Трябва да вземате допълнителни мерки за предотвратяване на заразяването с ХИВ, докато Ви се прилага Yeutuo.**
 - Винаги използвайте по-безопасни сексуални практики. Използвайте презервативи за намаляване на контакта със сперма, вагинална течност или кръв.
 - Не споделяйте и не използвайте отново игли или други принадлежности за инжектиране или употреба на вещества.
 - Трябва да Ви бъдат направени изследвания за инфекции, предавани по полов път, като сифилис и гонорея. Тези инфекции правят по-лесно заразяването с ХИВ.
- **Изследвайте се за ХИВ**, когато Вашият лекар или медицинска сестра Ви каже. Трябва да се изследвате преди започване на Yeutuo и преди всяка инжекция, за да се гарантира, че сте с отрицателен резултат за ХИВ, докато Ви се прилага това лекарство.
- **Явявайте се на всички планирани посещения**, за да получавате навреме Вашите инжекции Yeutuo. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако обмисляте спиране на инжекциите: спирането им може да повиши риска от заразяване с ХИВ. Ако спрете или пропуснете планирани инжекции, може да е необходимо да приемате други лекарства или предпазни мерки за намаляване на риска от заразяване с ХИВ и евентуално развитие на вирусна резистентност.
- **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако мислите, че сте заразени с ХИВ. Може да е необходимо да Ви бъдат направени допълнителни изследвания, за да е сигурно, че все още не сте заразени с ХИВ.
- Ако имате грипоподобно заболяване, това може да означава, че наскоро сте били заразени с ХИВ. Те може да са признаци на ХИВ инфекция:
 - умора
 - повишена температура
 - болка в ставите или мускулите
 - главоболие
 - повръщане или диария
 - обрив
 - нощно изпотяване
 - увеличени лимфни възли в областта на шията или слабините.

→ Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра за каквото и да е грипоподобно заболяване през месеца преди започване на Yeutuo или по което и да е време, докато приемате Yeutuo.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как да предотвратите заразяване с ХИВ.

Деца и юноши

Това лекарство не се дава на хора с тегло под 35 kg, тъй като то не е проучвано при тези хора.

Други лекарства и Yeutuо

Трябва да кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Yeutuо може да взаимодейства с други лекарства. Това може да попречи на правилното действие на Yeutuо или други лекарства или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар или медицинска сестра да промени дозата или да провери кръвните нива.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат с Yeutuо:

- **рифампицин**, използван за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза
- **карбамазепин, фенитоин**, използвани за предотвратяване на гърчове
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия и тревожност

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не приемайте Yeutuо и трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, особено ако приемате:

- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза, съдържащи:
 - рифабутин или рифапентин
- противогърчови средства, използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове, съдържащи:
 - окскарбазепин или фенobarбитал
- лекарства, използвани за лечение на мигрена, съдържащи:
 - дихидроерготамин или ерготамин
- лекарства, използвани за лечение на импотентност и белодробна хипертония, съдържащи:
 - силденафил или тадалафил
- лекарства, използвани за лечение на импотентност, съдържащи:
 - варденафил
- кортикостероиди (известни също като „стероиди“), приемани през устата или прилагани чрез инжекция, използвани за лечение на алергии, възпалителни заболявания на червата и други заболявания, включващи възпаления в организма, съдържащи:
 - дексаметазон или хидрокортизон/кортизон
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, съдържащи:
 - ловастатин или симвастатин
- антиаритмични средства, използвани за лечение на сърдечни проблеми, съдържащи:
 - дигоксин
- лекарства, използвани за подпомагане на съня, съдържащи:
 - мидазолам или триазолам.
- противосъсирващи средства, използвани за предотвратяване на образуването и лечение на кръвни съсиреци, съдържащи:
 - ривароксабан, дабигатран или едоксабан

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някои от тези лекарства** или започнете да приемате някое от тези лекарства, докато Ви се прилага Yeutuо. Не спирайте лечението, без да сте разговаряли с Вашия лекар или медицинска сестра.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако кърмите или обмисляте кърмене, трябва да обсъдите това с Вашия лекар или медицинска сестра.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Yeutuo да има някакъв ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Yeutuo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Yeutuo

Трябва да имате отрицателен резултат от изследване за ХИВ, преди да започнете Yeutuo и преди всяка инжекция.

Ще приемате таблетки през устата и Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложи инжекции под кожата, когато започнете лечението с Yeutuo. След това ще получавате инжекции на всеки 6 месеца.

Ден 1:

- **Две таблетки**, приемани през устата. Те може да се приемат със или без храна.
- **Две инжекции**, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра. Двете инжекции ще бъдат приложени по едно и също време на разстояние от най-малко 5 сантиметра една от друга и може да бъдат приложени в корема или бедрото.

Ден 2:

- **Две таблетки**, приемани през устата, както е посочено по-горе.

На всеки 6 месеца:

- **Две инжекции**, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра, както е посочено по-горе.

Ако срещате затруднения да преглътнете таблетката цяла, може да я разделите наполовина. Приемете двете половини на таблетката една след друга, за да приемете пълната доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

Важно е да се явявате на Вашите планирани посещения на всеки 6 месеца (26 седмици) за поставяне на инжекциите Yeutuo. Това ще продължи да подпомага защитата Ви от заразяване с ХИВ.

- Планирайте Вашите посещения с Вашия лекар или медицинска сестра, за да се гарантира, че ще получите навреме следващите си инжекции.
- Трябва да получите следващите си инжекции в рамките на 28 седмици след последната инжекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Yeutuo

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Yeutuo, съществува по-голям риск от развитие на нежелани реакции (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“).

Важно е да не пропускате доза Yeutuo таблетки.

Ако забравите да приемете Вашите таблетки, незабавно се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако повърнете в рамките на 3 часа след приема на Yeutuo таблетки, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра и приемете други две таблетки. Ако повърнете след повече от 3 часа след приема на Yeutuo, не трябва да приемате повече таблетки до следващите редовно планирани таблетки или инжекция.

Ако пропуснете инжекция Yeutuo

- Ако мислите, че няма да можете да се явите за планирано посещение за Вашите инжекции, обадете се на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, за да обсъдите възможностите. Ако трябва да пропуснете планирано посещение за инжекция, има вариант вместо това временно да приемате Yeutuo таблетки.
- **Използвайте Yeutuo таблетки, ако трябва да пропуснете планирано посещение за инжекция**
 - **Приемайте по една таблетка през устата на всеки 7 дни до възобновяване на инжекциите.** Таблетките може да се приемат със или без храна.
 - Важно е да продължите лечението с Yeutuo съгласно препоръките на Вашия лекар или медицинска сестра.

Не спирайте употребата на Yeutuo, без да сте се посъветвали с Вашия лекар или медицинска сестра.

Използвайте Yeutuo толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал да го направите. Пропускането на доза Yeutuo инжекции или таблетки повишава риска от заразяване с ХИВ.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Yeutuo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yeetuo

Активно вещество: ленакапавир. Всяка таблетка съдържа ленакапавир натрий, еквивалентен на 300 mg ленакапавир.

Други съставки:

Ядро на таблетката

Манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), коповидон, магнезиев стеарат (E572), полуксамер (вж. точка 2 „Yeetuo съдържа натрий“).

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), талк (E553b), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Yeetuo и какво съдържа опаковката

Yeetuo филмирани таблетки са бежови, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „62L“ от другата страна на таблетката. Yeetuo се доставя в бутилка с 4 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да се предпазват таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно пакетче и не трябва да се гълта.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА, ПРЕДСТАВЕНИ
ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разглежда предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Комисията, и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.