

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yeytuo 464 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 463,5 mg lenakapaviru v objemu 1,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, žlutý až hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Injekce přípravku Yeytuo jsou indikovány v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami k preexpozici profylaxi (PrEP) ke snížení rizika sexuálním přenosem získané infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, u kterých je zvýšené riziko infekce virem HIV-1 (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Yeytuo má předepisovat lékař, který má zkušenosti s postupy v prevenci přenosu infekce HIV.

Všechny injekce musí podávat zdravotnický pracovník.

Všechny osoby musí být před zahájením léčby lenakapavirem, před každou další injekcí a dále podle klinické potřeby testovány na HIV-1 (viz body 4.3 a 4.4). Kombinovaný test na antigen/protilátky i test na HIV-RNA musí být negativní. Předepisujícím lékařům se doporučuje provést oba testy, i pokud výsledek testu založeného na HIV-RNA bude k dispozici až po zahájení léčby lenakapavirem. Pokud není k dispozici kombinovaná testovací strategie zahrnující oba testy, má se testování řídit místními pokyny.

Před zahájením podávání přípravku Yeytuo mají zdravotničtí pracovníci určit osoby, pro které je vhodné požadované dávkovací schéma pro zahájení léčby a pokračování v injekčním podávání každých 6 měsíců, a poučit je o důležitosti dodržování plánovaných návštěv pro podávání (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkovací schéma u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg se skládá z požadovaného zahajovacího dávkování (subkutánní injekce a perorální tablety), po kterém následuje jednou za 6 měsíců pokračovací dávka (subkutánní injekce) (tabulka 1).

Perorální tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz SmPC přípravku Yeytuo tablety).

Tabulka 1: Dávkovací schéma lenakapaviru pro zahájení a pokračování léčby

Doba	
Dávka lenakapaviru: zahájení^a	
Den 1	927 mg subkutánní injekce (2 × 1,5 ml injekce ^b) 600 mg perorálně (2 × 300 mg tablety)
Den 2	600 mg perorálně (2 × 300 mg tablety)
Dávka lenakapaviru: pokračování	
Každých 6 měsíců (26 týdnů) ^c +/-2 týdny	927 mg subkutánní injekce (2 × 1,5 ml injekce ^b)

- a Je vyžadováno kompletní zahajovací dávkovací schéma, které zahrnuje subkutánní injekce a perorální tablety; účinnost lenakapaviru byla prokázána pouze při tomto dávkovacím schématu.
- b Dvě injekce, přičemž druhá injekce musí být podána nejméně 5 centimetrů od místa první injekce (viz Způsob podání).
- c Od data poslední injekce.

Vynechaná dávka

Očekávané opoždění injekce

Pokud se během pokračování dávkování předpokládá, že plánovaná injekce po 6 měsících bude zpožděna o více než 2 týdny, lze pro dočasné překlenutí (v případě potřeby až po dobu 6 měsíců) užívat tablety lenakapaviru k perorálnímu podání, dokud nebude možné obnovit injekční podávání. Překlenovací perorální léčba má být zahájena v průběhu 26. až 28. týdne od poslední injekce. Dávkovací schéma je 300 mg (1 tableta) perorálně jednou za 7 dní. Pokračujte v podávání injekční dávky do 7 dnů od poslední perorální dávky (viz tabulka 1).

Vynechání injekce

Pokud během období pokračování uplynulo více než 28 týdnů od poslední injekce a nebyly užity tablety lenakapaviru pro překlenovací perorální léčbu, začněte znovu se zahajovacím dávkovacím schématem od 1. dne (viz tabulka 1).

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších osob není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Údaje o použití lenakapaviru u osob ve věku 65 let a starších jsou omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Lenakapavir nebyl zkoumán u osob v terminálním stadiu onemocnění ledvin ($CrCl < 15$ ml/min nebo při léčbě metodou nahrazující funkci ledvin) (viz bod 5.2), proto se má lenakapavir u těchto osob používat s opatrností.

Porucha funkce jater

U osob s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Lenakapavir nebyl zkoumán u osob s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 5.2), proto se má lenakapavir u těchto osob používat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lenakapaviru u dětí a dospívajících o hmotnosti nižší než 35 kg nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Injekce lenakapaviru smí být aplikovány pouze subkutánně do břicha nebo stehna (dvě injekce, přičemž druhá injekce musí být podána nejméně 5 centimetrů od místa první injekce) zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6). NEPODÁVEJTE intradermálně (viz bod 4.4).

Návod k přípravě a podání viz „Návod k použití“ v příbalové informaci. „Návod k použití“ je také dostupný jako karta v injekční sadě.

Po injekci lenakapaviru se vytvoří subkutánní depo léku a z místa podání se lenakapavir pomalu uvolňuje. U některých osob se může v místě vpichu injekce vytvořit uzlík (viz body 4.8 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití u osob s neznámým HIV-1 statutem (viz bod 4.4).

Současné podávání se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1, jako jsou:

- antimykobakteriální přípravky: rifampicin,
 - antikonvulziva: karbamazepin, fenytoin,
 - rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*),
- (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Strategie prevence

Přípravek Yeytuo má být používán pouze k prevenci infekce virem HIV-1 u osob, u nichž byla potvrzena HIV negativita. Před zahájením léčby lenakapavirem je nutné potvrdit negativní HIV-1 status. Před každou další injekcí lenakapaviru a dále podle klinické potřeby mají být osoby znovu testovány na HIV-1.

Pokud existuje podezření na nedávnou (< 1 měsíc) expozici viru HIV-1 nebo se vyskytují klinické příznaky odpovídající akutní infekci HIV-1, je třeba znovu potvrdit HIV-1 status.

Přípravek Yeytuo se má používat k prevenci infekce virem HIV-1 jako součást strategie ke snížení rizika sexuálně přenosných infekcí (STI). Je nutné určit osoby, pro které je vhodné požadované dávkovací schéma pro zahájení léčby a pokračování v injekčním podávání každých 6 měsíců. Nedodržení požadovaného dávkovacího schématu zahájení a pokračování léčby (viz bod 4.2) může vést k infekci HIV-1. Je nutné poskytnout poradenství a podporu osobám ohledně dodržování schématu léčby lenakapavirem, používání dalších opatření k prevenci sexuálně přenosných infekcí a důležitosti testování na HIV-1 a další sexuálně přenosné infekce.

Průměrných hodnot plazmatických koncentrací lenakapaviru spojených s významnou antivirovou aktivitou bylo dosaženo 2. den požadovaného zahajovacího dávkování a tyto koncentrace se udržely po celou dobu dávkovacího intervalu 26 týdnů (viz bod 5.2). Přesná doba od zahájení podávání lenakapaviru jako PrEP proti HIV-1 do maximální ochrany proti infekci HIV-1 není známa.

Riziko rezistence

Lenakapavir nemusí být vždy účinný v prevenci infekce HIV-1 (viz bod 5.1). Pokud se osoba nakazí virem HIV-1 před zahájením podávání přípravku Yeytuo, během používání přípravku Yeytuo nebo po vysazení přípravku Yeytuo, existuje riziko rozvoje rezistence na lenakapavir. Aby se toto riziko minimalizovalo, je nezbytné před každou další injekcí a dále dle klinické potřeby potvrzovat negativní HIV-1 status. Samotný přípravek Yeytuo nepředstavuje kompletní léčebný režim HIV-1 a u některých osob s nejištěnou infekcí HIV-1, které užívaly pouze přípravek Yeytuo, se objevily mutace. Osoby, u kterých byla potvrzena infekce virem HIV-1, musí okamžitě zahájit kompletní léčebný režim HIV-1, aby se snížilo riziko vzniku rezistence.

Dlouhodobé účinky

Reziduální koncentrace lenakapaviru mohou v systémovém oběhu osob přetrvávat po delší dobu (až 12 měsíců nebo déle).

Tyto koncentrace mohou ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům (tj. citlivým substrátům CYP3A a/nebo P-gp), které se začnou podávat do 9 měsíců po poslední subkutánní dávce lenakapaviru (viz bod 4.5).

Pokud je lenakapavir vysazen a je klinicky vhodné pokračovat v PrEP, je třeba zvážit alternativní formy PrEP a zahájit je do 28 týdnů od poslední injekce lenakapaviru.

Reakce v místě injekce

Reakce v místě injekce při nesprávné aplikaci

Nesprávná aplikace (intradermální injekce) byla spojena se závažnými reakcemi v místě injekce včetně nekrózy a vředu. Injekce přípravku Yeytuo musí být aplikovány pouze subkutánně (viz bod 4.2).

Pomalou odeznívající nebo přetrvávající uzlíky a indurace v místě injekce

Podání přípravku Yeytuo může mít za následek lokální reakce v místě injekce (*injection site reactions*, ISR) včetně uzlíků a indurací. Zdravotnický pracovník má pacienty informovat, že vymizení uzlíků a indurací v místě injekce může trvat déle než odeznění ostatních ISR nebo k němu nemusí dojít vůbec (viz bod 4.8). Mechanismus, který u některých účastníků vede k přetrvávání uzlíků v místě injekce, není úplně objasněn, ale může souviset s přítomností subkutánního depa léčivého přípravku a související reakcí na cizí těleso v místě injekce. ISR, které neodeznívají, mají být klinicky monitorovány.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory CYP3A a P-gp se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp i UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku lenakapaviru

Lenakapavir je substrát CYP3A, P-gp a UGT1A1. Silné induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1 mohou významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke snížení účinnosti lenakapaviru. Současné podávání lenakapaviru se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1 je kontraindikováno (viz bod 4.3). Středně silné induktory CYP3A a P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace lenakapaviru. Současné podávání lenakapaviru se středně silnými induktory CYP3A a P-gp není doporučeno (viz bod 4.4).

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty) mohou významně zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Samotné silné inhibitory CYP3A4 nebo silné inhibitory CYP3A4 a P-gp společně nevedou ke klinicky významnému zvýšení expozice lenakapaviru.

Vliv lenakapaviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Lenakapavir je středně silným inhibitorem CYP3A a inhibitorem P-gp. Pokud je lenakapavir podáván současně s citlivým substrátem CYP3A a/nebo P-gp s úzkým terapeutickým indexem, doporučuje se opatrnost. Lenakapavir není klinicky významný inhibitor BCRP a neinhibuje OATP.

Klinické údaje pro lenakapavir jako lék ovlivněný interakcemi s jinými léky pocházejí ze studií s perorálně podávaným lenakapavirem. Klinické údaje o lékových interakcích pro subkutánně podávaný lenakapavir nejsou k dispozici.

Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Yeytuo a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Yeytuo
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÉČIVA		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg jednou denně) (silný induktor CYP3A a induktor P-gp a UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakce nebyly studovány. Současné podání rifabutinu nebo rifapentinu může snížit plazmatické koncentrace lenakapaviru.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIKNVULZIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interakce nebyly studovány.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital	Současné podávání karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s lenakapavirem může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4). Je nutné zvážit alternativní antikvulziva.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyly studovány. Současné podávání třezalky tečkované může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Yeytuo
ANTIRETROVIROTIKA		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg / 150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor UGT1A1 a P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Současné podávání lenakapaviru a silných inhibitorů CYP3A, P-gp a UGT1A1 se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg jednou denně) (středně silný induktor CYP3A a induktor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg / 150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor a induktor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir-alafenamid ^{e,e} (25 mg) (substrát P-gp)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Není nutná úprava dávkování tenofovir-alafenamidu.
DERIVÁTY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Při současném podávání dihydroergotaminu nebo ergotaminu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace inhibitorů PDE-5 mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Použití inhibitorů PDE-5 při pulmonální arteriální hypertenzi: Současné podávání s tadalafillem se nedoporučuje. Použití inhibitorů PDE-5 při erektilní dysfunkci: Sildenafil: Doporučuje se počáteční dávka 25 mg. Vardenafil: Ne více než 5 mg během 24 hodin. Tadalafil: - Pro použití podle potřeby: ne více než 10 mg každých 72 hodin. - Pro použití jednou denně: dávka nesmí překročit 2,5 mg.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Yeytuo
KORTIKOSTEROIDY (systémové)		
Dexamethason Hydrokortizon/kortizon	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace kortikosteroidů mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny. Plazmatické koncentrace lenakapaviru mohou být při současném podávání se systémovým dexamethasonem sníženy.	Současné podávání lenakapaviru s kortikosteroidy, jejichž expozice jsou významně zvýšeny inhibitory CYP3A, může zvyšovat riziko Cushingova syndromu a adrenální suprese. Zahajte léčbu nejnížší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současného monitorování bezpečnosti. Při současném podávání systémového dexamethasonu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost, zejména při dlouhodobém používání. Je nutné zvážit alternativní kortikosteroidy.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Léčbu lovastatinem a simvastatinem zahajte nejnížší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současného monitorování bezpečnosti (např. myopatie).
Atorvastatin		Není nutná úprava dávkování atorvastatinu.
Pitavastatin ^{c,e} (jednorázová dávka 2 mg; současně s lenakapavirem nebo 3 dny po jeho podání) (substrát OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování pitavastatinu a rosuvastatinu.
Rosuvastatin ^{c,e} (jednorázová dávka 5 mg) (substrát BCRP a OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace digoxinu mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se monitorovat terapeutickou koncentraci digoxinu.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; současné podání) (substrát CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Při současném podávání midazolamu nebo triazolamu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost.
Midazolam ^{c,e} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; 1 den po lenakapaviru) (substrát CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Yeytuo
Triazolam	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace triazolamu mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	
ANTIKOAGULANCIA		
Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace DOAC mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Kvůli potenciálnímu riziku krvácení může být nutná úprava dávky DOAC. Další informace o používání v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A a/nebo inhibitory P-gp naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro DOAC.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvakrát denně / 200 mg dvakrát denně) (silný inhibitor CYP3A)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace lenakapaviru v plazmě mohou být při současném podávání s itraconazolem nebo ketokonazolem zvýšeny.	
ANTAGONISTÉ H2-RECEPTORŮ		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jednou denně, 2 hodiny před lenakapavirem)	Famotidin: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování famotidinu.
PERORÁLNÍ NEBO DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ KONTRACEPTIVA		
Kontraceptiva s dlouhodobými účinky: Medroxyprogesteron-acetát Etonogestrel Norethisteron-enantát	Pozorované údaje nenaznačují klinicky významné změny v expozici dlouhodobě působících kontraceptiv.	Není nutná úprava dávkování perorálních nebo dlouhodobě působících kontraceptiv.
Perorální antikoncepce: Ethinylestradiol Progestiny	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace perorální antikoncepce mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	
POHLAVNÍ HORMONY (feminizační nebo maskulinizační)		
Estradiol Testosteron	Pozorované údaje nenaznačují klinicky významné změny v expozici estradiolu ani testosteronu.	Není nutná úprava dávkování hormonální terapie.
Antiandrogeny Progestogen	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	

a Na lačno.

b Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky lenakapaviru 300 mg podané perorálně.

c Po jídle.

d Tato antiretrovirotika jsou sondami pro uvedené enzymy/transportéry a nesmějí být podávány současně s lenakapavirem pro PrEP.

- e Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru po úvodním režimu 600 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů. Jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru byly podávány perorálně s každým současně podávaným léčivým přípravkem.
- f Tenofovir-alafenamid se *in vivo* přeměňuje na tenofovir.
- g Hlavní aktivní metabolit midazolamu.
- h Tato studie byla provedena s použitím nasycovací dávky vorikonazolu 400 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne, s následným podáváním udržovací dávky 200 mg dvakrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Osoby v reprodukčním věku

Osoby v reprodukčním věku mají být informovány o dlouhodobých účincích injekce lenakapaviru.

Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba s ní prodiskutovat přínosy a rizika zahájení nebo pokračování léčby přípravkem Yeytuo během těhotenství.

Těhotenství

Údaje o podávání lenakapaviru těhotným ženám jsou omezené (výsledky ze 130 porodů). Míra nežádoucích výsledků u těhotných účastnic, které užívaly přípravek Yeytuo, byla podobná míře hlášené v běžné populaci.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Použití přípravku Yeytuo může být zváženo během těhotenství, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Lenakapavir je přítomen v lidském mateřském mléce. Lenakapavir byl zjištěn v nízkých hladinách u dětí, které byly kojeny ženami, které otěhotněly během léčby přípravkem Yeytuo (viz bod 5.2). Není dostatek informací o účincích lenakapaviru na novorozence/kojence.

Léčbu přípravkem Yeytuo v období kojení je možné zvážit, pokud předpokládaný přínos převáží potenciální riziko pro dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky lenakapaviru na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že přípravek Yeytuo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinických hodnoceních PURPOSE 1 a PURPOSE 2 byla reakce v místě injekce (71 %, resp. 85 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence ^a	Nežádoucí účinek
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	reakce v místě injekce ^b

a Frekvence na základě všech nežádoucích příhod ve studiích PURPOSE 1 a PURPOSE 2 (viz bod 5.1), které zkoušející přisoudil lenakapaviru (nebo postupu).

b Zahrnuje uzlíky, bolest, induraci, erytém, zduření, pruritus, zhmoždění, pocit tepla, změnu barvy, edém, vřed, hematom, krvácení a diskomfort v místě injekce.

Popis vybraných nežádoucích účinků souvisejících s injekcí

Lokální reakce v místě injekce (ISR)

PURPOSE 1

Ve studii PURPOSE 1 se ISR vyskytly u 71 % účastníků, kteří dostávali lenakapavir, a to ve srovnání s 38 % účastníků, kteří dostávali injekce placebo (a emtricitabin/tenofovir-alafenamid [FTC/TAF] nebo emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát [FTC/TDF]). Většina účastníků, kteří dostávali lenakapavir, měla ISR mírné (stupeň 1, 50 %) nebo střední závažnosti (stupeň 2, 21 %). ISR 3. stupně byly hlášeny u 4 (0,2 %) účastníků a zahrnovaly vřed a uzlík. U 4 (0,2 %) účastníků byla léčba lenakapavirem přerušena z důvodu ISR.

Uzlíky: U 66 % účastníků, kteří dostávali lenakapavir, byly hlášeny uzlíky v místě injekce, které ustupovaly pomaleji než ostatní ISR. Medián doby trvání uzlíků byl 274 (180; 407) dní. Co se týče uzlíků v místě injekce, které souvisely s injekcemi lenakapaviru v den 1, jich 70 % ustoupilo během mediánu doby 276 dní.

Ostatní ISR: Dalšími ISR hlášenými u více než 2 % účastníků, kteří dostali lenakapavir, byly bolest (34 %), otok (5 %), indurace (4 %) a pruritus (3 %). Medián doby trvání ISR, s výjimkou uzlíků a indurací, byl 9 (4 až 30) dní.

PURPOSE 2

Ve studii PURPOSE 2 se ISR vyskytly u 85 % účastníků, kteří dostávali lenakapavir, a to ve srovnání se 70 % účastníků, kteří dostávali injekce placebo (a FTC/TAF). Většina účastníků měla ISR mírné (stupeň 1, 66 %) nebo střední závažnosti (stupeň 2, 18 %). ISR 3. stupně byly hlášeny u 14 (0,6 %) účastníků a zahrnovaly vřed, bolest, erytém, edém a dermatitidu. U 26 (1,2 %) účastníků byla léčba lenakapavirem přerušena z důvodu ISR.

Uzlíky: U 65 % účastníků byly hlášeny uzlíky v místě injekce, které ustupovaly pomaleji než ostatní ISR. Medián doby trvání uzlíků byl 239 (163; 362) dní. Co se týče uzlíků v místě injekce, které souvisely s injekcemi lenakapaviru v den 1, jich 70 % ustoupilo během mediánu doby 269 dní.

Ostatní ISR: Dalšími ISR hlášenými u více než 2 % účastníků, kteří dostali lenakapavir, byly bolest (58 %), erytém (18 %), indurace (16 %), otok (7 %), pruritus (4 %), zhmoždění (3 %) a pocit tepla (2 %). Medián doby trvání ISR, s výjimkou uzlíků a indurací, byl 4 (2 až 8) dní.

Pediatrická populace

Bezpečnost lenakapaviru byla hodnocena ve studiích PURPOSE 1 a PURPOSE 2 u 59 dospívajících ve věku 16 až < 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 35 kg. Nežádoucí účinky u dospívajících byly shodné s nežádoucími účinky u dospělých osob.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u dané osoby sledovány známky nebo příznaky nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Yeytuo se skládá z všeobecných podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu dané osoby. Vzhledem k tomu, že je lenakapavir silně vázaný na proteiny, je nepravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX31

Mechanismus účinku

Lenakapavir je vícestupňový selektivní inhibitor funkce kapsidy viru HIV-1, který se přímo váže na rozhraní mezi proteinovými podjednotkami kapsidy (CA). Lenakapavir inhibuje replikaci viru HIV-1 tím, že zasahuje do několika základních kroků životního cyklu viru, včetně kapsidou zprostředkovaného jaderného vychytávání provirové DNA HIV-1 (blokováním vazby jaderných importních proteinů na kapsidu), sestavování a uvolňování viru (narušením funkce Gag/Gag-Pol, snížením produkce CA podjednotek) a formování „core“ kapsidy (narušením rychlosti spojování podjednotek kapsidy, což vede k malformaci kapsidy).

Antivirová aktivita a selektivita *in vitro*

Antivirová aktivita lenakapaviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytech/makrofágových buňkách a na CD4 pozitivních T-lymfocytech. Hodnoty EC_{50} a hodnoty selektivity (CC_{50}/EC_{50}) se pro virus HIV-1 divokého typu (*wild type*, WT) pohybovaly v rozmezí od 30 do 190 pM, resp. 140 000 do > 1 670 000. EC_{95} lenakapaviru upravená podle proteinu byla v buněčné linii T-buněk MT-4 pro virus HIV-1 divokého typu 4 nM (3,87 ng na ml).

Lenakapavir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N, O) včetně podtypů A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir byl 15 až 25násobně méně účinný proti izolátům HIV-2 ve srovnání s HIV-1.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly vyselektovány varianty HIV-1 se sníženou citlivostí na lenakapavir. Při *in vitro* selekci rezistence na lenakapavir bylo identifikováno 7 mutací v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S a T107N, a to samostatně nebo ve dvojkombinaci. Fenotypová citlivost na lenakapavir byla oproti WT viru snížena 4 až > 3 226násobně.

V klinických hodnoceních

U účastníků klinického hodnocení PURPOSE 1 se ve skupině s lenakapavirem objevily 2 nově vyskytlé infekce (infekce, které se vyskytly po zahájení léčby lenakapavirem pro HIV-1 PrEP). Obě infekce se vyskytly po době primární analýzy. Genotypizace viru u jednoho z účastníků neodhalila žádné substituce kapsidy spojené s rezistencí na lenakapavir. U druhého účastníka byla virová nálož příliš nízká pro genotypizaci.

Ve skupině klinického hodnocení PURPOSE 2 s lenakapavirem se u účastníků objevily 3 nově vyskytlé infekce. Jedna z infekcí se vyskytla po době primární analýzy. Ve virech 3 účastníků byly zjištěny substituce související s rezistencí na lenakapavir, 2 s mutací N74D a 1 s mutací Q67H/K70R.

Zkřížená rezistence

Antivirová aktivita lenakapaviru *in vitro* byla stanovena vůči širokému spektru mutant HIV-1 vzniklých bodovou mutagenézou a izolátům HIV-1 od pacientů s rezistencí vůči 4 hlavním třídám antiretrovirotik (NRTI, NNRTI, INSTI a PI; n = 58), jakož i virům rezistentním vůči inhibitorům maturace (n = 32) a virům rezistentním vůči třídě inhibitorů vstupu (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok a enfuvirtid; n = 42). Tyto údaje ukázaly, že lenakapavir zůstával plně účinný proti všem testovaným variantám, čímž prokázal nepřekrývající se profil rezistence. Kromě toho nebyla antivirová aktivita lenakapaviru u izolátů od pacientů ovlivněna přítomností přirozeně se vyskytujících polymorfismů Gag.

Vliv na elektrokardiogram

V detailním klinickém hodnocení intervalu QT/QTc s paralelním uspořádáním neměl lenakapavir žádný klinicky významný vliv na interval QTcF. Při supratherapeutických expozicích lenakapaviru (16násobně vyšších než terapeutické expozice lenakapaviru) bylo předpokládáno průměrné (horní 90% interval spolehlivosti) prodloužení intervalu QTcF 2,6 (4,8) ms a mezi pozorovanými plazmatickými koncentracemi lenakapaviru a změnou QTcF nebyla žádná souvislost (p = 0,36).

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost lenakapaviru při prevenci infekce virem HIV-1 byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, aktivně kontrolovaných, mezinárodních klinických hodnoceních (PURPOSE 1 a PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Toto klinické hodnocení bylo provedeno u sexuálně aktivních cisgenderových žen. Účastnice byly randomizovány v poměru 2 : 2 : 1 k podávání lenakapaviru podle doporučeného dávkovacího schématu (viz tabulka 1, bod 4.2; n = 2 134), FTC/TAF jednou denně (n = 2 136) nebo k podávání FTC/TDF jednou denně (n = 1 068).

Medián věku účastnic byl 21 let (rozmezí 16–26 let) a 99,9 % z nich tvořily černošky. Vstupní charakteristiky randomizovaných účastnic byly podobné jako u populace, která byla podrobena screeningu.

Účinnost lenakapaviru byla stanovena porovnáním výskytu HIV-1 ve skupině s lenakapavirem a výskytu HIV-1 ve skupině s FTC/TDF. Nově vyskytlá infekce HIV-1 nebyla pozorována u žádné (0 %) účastnice ve skupině s lenakapavirem ve srovnání s 16 (1,5 %) účastnicemi ve skupině s FTC/TDF. Lenakapavir prokázal oproti FTC/TDF superioritu se 100% snížením rizika infekce virem HIV-1 (tabulka 4).

Tabulka 4: Celkové výsledky infekce HIV-1 v klinickém hodnocení PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Poměr výskytu (95% CI)
Osoboroky	1 939	949	-
Infekce HIV-1 (míra incidence na 100 osoboroků)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = interval spolehlivosti

PURPOSE 2

Toto klinické hodnocení bylo provedeno u sexuálně aktivních cisgender mužů, transgender žen, transgender mužů a genderově nebinárních osob. Účastníci byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání lenakapaviru podle doporučeného dávkovacího schématu (viz tabulka 1, bod 4.2; n = 2 179) nebo k podávání FTC/TDF jednou denně (n = 1 086).

Medián věku účastníků byl 29 let (rozmezí 17–74 let), 33 % byli běloši, 27 % černoši, 13 % Asijci, 63 % Hispánci/Latinoameričané, 22 % se identifikovalo jako genderově různorodých (transgender ženy, transgender muži a genderově nebinární osoby) a 1 % bylo starších 65 let. Vstupní charakteristiky randomizovaných účastníků byly podobné jako u populace, která byla podrobena screeningu.

Účinnost lenakapaviru byla stanovena porovnáním výskytu HIV-1 ve skupině s lenakapavirem a výskytu HIV-1 ve skupině s FTC/TDF. Nově vyskytlá infekce HIV-1 byla pozorována u 2 (0,1 %) účastníků ve skupině s lenakapavirem ve srovnání s 9 (0,8 %) účastníky ve skupině s FTC/TDF. Lenakapavir prokázal superioritu s 89% snížením rizika infekce oproti FTC/TDF (tabulka 5). U dvou účastníků, kteří dostávali lenakapavir, byla infekce HIV-1 diagnostikována pomocí standardního sérologického testování HIV.

Tabulka 5: Celkové výsledky infekce HIV-1 v klinickém hodnocení PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Poměr výskytu (95% CI)
Osoboroky	1 938	967	-
Infekce HIV-1 (míra incidence na 100 osoboroků)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = interval spolehlivosti

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s lenakapavirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Subkutánní podání

Absolutní biologická dostupnost lenakapaviru po subkutánním podání byla na základě populační farmakokinetické analýzy 91 %. Subkutánně podávaný lenakapavir vytváří podkožní lékové depo a pomalu se uvolňuje z místa podání, přičemž vrchol plazmatických koncentrací se objevuje 84 dní po podání dávky.

Perorální podání

Lenakapavir je absorbován po perorálním podání s maximálními plazmatickými koncentracemi přibližně 4 hodiny po podání lenakapaviru. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání lenakapaviru je na základě populační farmakokinetické analýzy nízká (přibližně 4 až 7 %).

Lenakapavir je substrát P-gp.

AUC, $C_{\max}$ a $T_{\max}$ lenakapaviru byly srovnatelné po podání jídla s nízkým obsahem tuku (~400 kcal, 25 % tuku) nebo s vysokým obsahem tuku (~1 000 kcal, 50 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. Perorální lenakapavir lze podávat bez ohledu na jídlo.

Farmakokinetické parametry

Odhady populačních farmakokinetických parametrů lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání dospělým a dospívajícím účastníkům (s tělesnou hmotností nejméně 35 kg) jsou uvedeny v tabulce 6. Podobné expozice se dosáhne při subkutánním podání lenakapaviru do břicha nebo stehna.

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání dospělým a dospívajícím účastníkům, kterým byl podáván přípravek Yeytuo

Parametr Průměr (% CV) ^{a,b}	Den 1 až konec 26. týdne	Ustálený stav
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 = variační koeficient

a Simulované expozice s využitím populační farmakokinetické analýzy.

b Průměrné plazmatické koncentrace lenakapaviru dosáhly inhibičního kvocientu 4 (IQ4; 4násobně vyšší než *in vitro* 95% účinná koncentrace upravená podle proteinu) spojeného s významnou antivirovou aktivitou do 2. dne požadovaného zahajovacího dávkování a po celý dávkovací interval 26 týdnů se udržovaly nad IQ4.

Distribuce

Distribuční objem lenakapaviru v ustáleném stavu byl na základě populační farmakokinetické analýzy 1 657 litrů. Lenakapavir se silně váže na plazmatické proteiny (99,8 %).

Biotransformace

Po jednorázové intravenózní dávce radioaktivně značeného lenakapaviru zdravým účastníkům bylo 76 % celkové radioaktivity získáno ze stolice a < 1 % z moči. V plazmě (69 %) a ve stolici (33 %) převažoval nezměněný lenakapavir. Metabolismus hrál při eliminaci lenakapaviru menší roli. Lenakapavir byl metabolizován prostřednictvím oxidace, N-dealkylace, hydrogenace, hydrolýzy amidů, glukuronidace, konjugace s hexózou, konjugace s pentózou a konjugace s glutathionem; především prostřednictvím CYP3A a UGT1A1. Žádný jednotlivý cirkulující metabolit nepředstavoval > 10 % plazmatické expozice související s léčivem.

Eliminace

Medián poločasu po perorálním a subkutánním podání se pohyboval od 10 do 12 dnů, respektive od 8 do 12 týdnů. Systémová clearance lenakapaviru byla na základě populační farmakokinetické analýzy 3,4 l/h.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lenakapaviru po perorálním podání jednorázové dávky je nelineární a méně než úměrná dávce v celém rozmezí dávky 50 až 1 800 mg.

Farmakokinetika lenakapaviru po subkutánní injekci jednorázové dávky (309 mg/ml) je úměrná dávce v celém rozmezí dávky 309 až 927 mg.

Další zvláštní populace

Věk, pohlaví, genderová identita, rasa, etnický původ a tělesná hmotnost

Populační farmakokinetická analýza využívající údaje z klinických hodnocení u dospělých včetně omezeného počtu starších účastníků ($n = 19$; ≥ 65 až 78 let) a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg neidentifikovala žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici lenakapaviru v závislosti na věku, pohlaví při narození, genderové identitě, rase, etnické příslušnosti nebo tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciálně zaměřeném klinickém hodnocení fáze 1 u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh). Průměrné expozice lenakapaviru (celkového a volného) byly u osob se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) 1,47 až 2,84násobně, resp. 2,61 až 5,03násobně vyšší pro AUC_{inf} a C_{max} , ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater. Toto zvýšení však není na základě reakce na expozici lenakapaviru považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla zkoumána u osob s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciálně zaměřeném klinickém hodnocení u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Expozice lenakapaviru byla u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s účastníky s normální funkcí ledvin zvýšená (84 %, resp. 162 % pro AUC_{inf} a C_{max}); toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla studována u osob v terminálním stadiu onemocnění ledvin, včetně osob na dialýze (viz bod 4.2). Vzhledem k tomu, že lenakapavir je přibližně z 99,8 % vázán na proteiny, neočekává se, že by dialýza změnila expozici lenakapaviru.

Těhotenství

Během těhotenství a po porodu nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozici lenakapaviru ve srovnání s expozicí lenakapaviru u netěhotných účastníků.

Kojení

Medián (Q1, Q3) poměru hodnot koncentrace lenakapaviru v lidském mateřském mléce a mateřské plazmě u účastníků ($n = 102$ odpovídajících párů), které dostávaly přípravek Yeytuo, byl 0,52 (0,38; 0,77). Medián (Q1, Q3) hodnot plazmatické koncentrace u novorozenců/kojenců ($n = 98$) byl 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), a to ve srovnání s mediánem (Q1, Q3) odpovídajícím hodnotám plazmatické koncentraci u matek ($n = 96$) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Medián (Q1, Q3) poměru hodnot plazmatické koncentrace lenakapaviru novorozence/kojence a matky u novorozenců/kojenců ($n = 98$ odpovídajících párů), kteří byli kojení účastnicemi, které dostávaly přípravek Yeytuo, byl 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lenakapavir nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Lenakapavir nevykazoval karcinogenní účinky v 6měsíční studii na transgenních myších rasH2 při dávkách až 300 mg/kg/dávka každých 13 týdnů, což mělo za následek přibližně 88násobně vyšší

expozice než expozice u člověka při doporučené dávce pro člověka (*recommended human dose*, RHD).

Ve 2leté studii karcinogenity u potkanů se u zvířat, kterým byla podávána dávka 927 mg/kg jednou za 13 týdnů, vyskytly primární subkutánní sarkomy vyvolané léčbou lenakapavirem spojené s fibrózou a zánětem v místě vpichu injekce. U 11/110 zvířat se sarkomy manifestovaly při vysoké dávce, kdy každé zvíře mělo až 16 míst vpichu injekce – to odpovídá incidenci < 1 % z celkového počtu míst vpichu injekce u všech zvířat při vysoké dávce. Koncentrace léčiva v subkutánním depu v místě vpichu injekce je obtížné určit, ale systémově odpovídá dávka 927 mg/kg 44násobku expozice u člověka při RHD. Na úrovni, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), odpovídá dávka 309 mg/kg 25násobku expozice u člověka při RHD. Potkani jsou náchylní k tvorbě sarkomů v místě vpichu subkutánní injekce, avšak klinický význam nelze vyloučit s ohledem na dlouhou dobu trvání subkutánního depa léčivého přípravku u člověka. Při žádné dávce nebyla zaznamenána neoplazmata spojená se systémovou expozicí lenakapaviru.

U potomků samic potkanů a králíků léčených v období březosti lenakapavirem se neobjevily žádné toxikologicky významné účinky na cílové parametry vývoje.

U potkanů nebyla samčí ani samičí fertilita ovlivněna při expozicích lenakapaviru až 9násobně (samci) a 6násobně (samice) vyšších, než je expozice u člověka při RHD. U potkanů a králíků nebyl embryofetální vývoj ovlivněn při expozicích až 20násobně, resp. 159násobně vyšších, než je expozice u člověka při RHD. U potkanů nebyl prenatální a postnatální vývoj ovlivněn při expozicích až 6násobně vyšších, než je expozice u člověka při RHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Makrogol (E 1521)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po natažení roztoku do injekčních stříkaček musí být injekce z mikrobiologického hlediska použity okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C mimo původní obal.

Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky jeho uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekce přípravku Yeytuo jsou k dispozici ve dvou různých sadách.

Injekční sada s jehlou k natažení roztoku obsahuje:

- 2 číré skleněné injekční lahvičky, každá s obsahem 1,5 ml injekčního roztoku. Injekční lahvičky jsou uzavřeny uzávěrem z elastomerní butylové pryže a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem;
- 2 jehly k natažení roztoku (18 G, 40 mm), 2 jednorázové injekční stříkačky a 2 bezpečnostní injekční jehly pro subkutánní injekci (22 G, 13 mm).

Injekční sada s bezpečnostní jehlou k natažení roztoku obsahuje:

- 2 číré skleněné injekční lahvičky, každá s obsahem 1,5 ml injekčního roztoku. Injekční lahvičky jsou uzavřeny uzávěrem z elastomerní butylové pryže a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem;
- 2 bezpečnostní jehly k natažení roztoku (18 G, 40 mm), 2 jednorázové injekční stříkačky a 2 bezpečnostní injekční jehly pro subkutánní injekci (22 G, 13 mm).

Injekční sada s jehlou k natažení roztoku obsahuje jehly k natažení roztoku, které mohou být dodávány s bezpečnostním krytem nebo bez něj. Přítomnost bezpečnostního krytu nebo jeho absence nemění způsob přípravy injekce léčivého přípravku Yeytuo.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Dodržujte aseptické postupy. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok v injekčních lahvičkách neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Injekce přípravku Yeytuo je žlutý až hnědý roztok. Nepoužívejte injekce přípravku Yeytuo, pokud roztok změnil barvu nebo pokud obsahuje částice. Po natažení roztoku z injekčních lahviček je třeba podat subkutánní injekce co nejdříve.

Součástí injekční sady jsou pouze k jednorázovému použití. Jehla 18 G je určena pouze k natažení roztoku. Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí dvě injekce o objemu 1,5 ml.

Úplný návod k použití injekce přípravku Yeytuo a zacházení s ní je uveden v příbalové informaci (viz Návod k použití).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1976/002

EU/1/25/1976/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yeytuo 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 300 mg lenakapaviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Béžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 10 mm × 21 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „62L“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Yeytuo jsou indikovány v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami k preexpozici profylaxi (PrEP) ke snížení rizika sexuálním přenosem získané infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, u kterých je zvýšené riziko infekce virem HIV-1, pro:

- perorální zahajovací dávku,
 - perorální překlenovací dávku,
- (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Yeytuo má předepisovat lékař, který má zkušenosti s postupy v prevenci přenosu infekce HIV.

Všechny osoby musí být před zahájením léčby lenakapavirem a podle klinické potřeby testovány na HIV-1 (viz body 4.3 a 4.4). Kombinovaný test na antigen/protilátky i test na HIV-RNA musí být negativní. Předepisujícím lékařům se doporučuje provést oba testy, i pokud výsledek testu založeného na HIV-RNA bude k dispozici až po zahájení léčby lenakapavirem. Pokud není k dispozici kombinovaná testovací strategie zahrnující oba testy, má se testování řídit místními pokyny.

Před zahájením podávání přípravku Yeytuo mají zdravotničtí pracovníci určit osoby, pro které je vhodné požadované dávkovací schéma pro zahájení léčby a pokračování v injekčním podávání každých 6 měsíců, a poučit je o důležitosti dodržování plánovaných návštěv pro podávání (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkovací schéma u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg se skládá z požadovaného zahajovacího dávkování (subkutánní injekce a perorální tablety) (tabulka 1), po kterém následuje jednou za 6 měsíců pokračovací dávka (subkutánní injekce).

Zahájení léčby

První den je požadovaná dávka 927 mg lenakapaviru podávána subkutánní injekcí a 600 mg je užito perorálně. Druhý den je doporučená dávka 600 mg užita perorálně.

Tabulka 1: Dávkovací schéma lenakapaviru pro zahájení léčby

Doba	
Dávka lenakapaviru: zahájení ^a	
Den 1	927 mg subkutánní injekce (2 × 1,5 ml injekce ^b) 600 mg perorálně (2 × 300 mg tablety)
Den 2	600 mg perorálně (2 × 300 mg tablety)

a Je vyžadováno kompletní zahajovací dávkovací schéma, které zahrnuje subkutánní injekce a perorální tablety; účinnost lenakapaviru byla prokázána pouze při tomto dávkovacím schématu.

b Dvě injekce, přičemž druhá injekce musí být podána nejméně 5 centimetrů od místa první injekce (viz Způsob podání v SmPC přípravku Yeytuo injekční roztok).

Vynechaná zahajovací dávka

Pokud je 1. nebo 2. den vynechána úvodní perorální dávka (600 mg), je třeba ji užít co nejdříve. Dávky pro 1. a 2. den nemají být podávány ve stejný den.

Očekávané opoždění injekce

Pokud se během pokračování dávkování předpokládá, že plánovaná injekce po 6 měsících bude zpožděna o více než 2 týdny, lze pro dočasné překlenutí (v případě potřeby až po dobu 6 měsíců) užívat tablety lenakapaviru k perorálnímu podání, dokud nebude možné obnovit injekční podávání. Překlenovací perorální léčba má být zahájena v průběhu 26. až 28. týdne od poslední injekce. Dávkovací schéma je 300 mg (1 tableta) perorálně jednou za 7 dní. Pokračujte v podávání injekční dávky do 7 dnů od poslední perorální dávky.

Zvracení

Jestliže osoba zvrací do 3 hodin od užití perorální dávky lenakapaviru, je třeba užít další perorální dávku. Jestliže osoba zvrací více než 3 hodiny po užití perorální dávky lenakapaviru, není nutné užívat další perorální dávku lenakapaviru a má se pokračovat v naplánovaném dávkovacím schématu.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších osob není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Údaje o použití lenakapaviru u osob ve věku 65 let a starších jsou omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Lenakapavir nebyl zkoumán u osob v terminálním stadiu onemocnění ledvin ($CrCl < 15$ ml/min nebo při léčbě metodou nahrazující funkci ledvin) (viz bod 5.2), proto se má lenakapavir u těchto osob používat s opatrností.

Porucha funkce jater

U osob s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování lenakapaviru. Lenakapavir nebyl zkoumán u osob s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 5.2), proto se má lenakapavir u těchto osob používat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lenakapaviru u dětí a dospívajících o hmotnosti nižší než 35 kg nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lenakapaviru se mají užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Potahovaná tableta se nesmí rozkousnout ani rozdrtit, protože vlivy na absorpci lenakapaviru nebyly studovány. Pro osoby, které nejsou schopny spolknout tabletu v celku, lze tabletu rozdělit na poloviny a obě poloviny užít jednu po druhé, aby se zajistilo okamžité užití celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití u osob s neznámým HIV-1 statutem (viz bod 4.4).

Současné podávání se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1 jako jsou:

- antimykobakteriální přípravky: rifampicin,
 - antikonvulziva: karbamazepin, fenytoin,
 - rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*),
- (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Strategie prevence

Přípravek Yeytuo má být používán pouze k prevenci infekce virem HIV-1 u osob, u nichž byla potvrzena HIV negativita. Před zahájením léčby lenakapavirem a dále podle klinické potřeby je třeba ověřit u osob, které dostávají lenakapavir, negativní HIV-1 status.

Pokud existuje podezření na nedávnou (< 1 měsíc) expozici viru HIV-1 nebo se vyskytují klinické příznaky odpovídající akutní infekci HIV-1, je třeba znovu potvrdit HIV-1 status.

Přípravek Yeytuo se má používat k prevenci infekce virem HIV-1 jako součást strategie ke snížení rizika sexuálně přenosných infekcí (STI). Je nutné určit osoby, pro které je vhodné požadované dávkovací schéma pro zahájení léčby a pokračování v injekčním podávání každých 6 měsíců. Nedodržení požadovaného dávkovacího schématu zahájení a pokračování léčby (viz bod 4.2) může vést k infekci HIV-1. Je nutné poskytnout poradenství a podporu osobám ohledně dodržování schématu léčby lenakapavirem, používání dalších opatření k prevenci sexuálně přenosných infekcí a důležitosti testování na HIV-1 a další sexuálně přenosné infekce.

Průměrných hodnot plazmatických koncentrací lenakapaviru spojených s významnou antivirovou aktivitou bylo dosaženo 2. den požadovaného zahajovacího dávkování a tyto koncentrace se udržely po celou dobu dávkovacího intervalu 26 týdnů (viz bod 5.2). Přesná doba od zahájení podávání lenakapaviru jako PrEP proti HIV-1 do maximální ochrany proti infekci HIV-1 není známa.

Riziko rezistence

Lenakapavir nemusí být vždy účinný v prevenci infekce HIV-1 (viz bod 5.1). Pokud se osoba nakazí virem HIV-1 před zahájením podávání přípravku Yeytuo, během používání přípravku Yeytuo nebo po vysazení přípravku Yeytuo, existuje riziko rozvoje rezistence na lenakapavir. Aby se toto riziko minimalizovalo, je nezbytné před každou další injekcí a dále dle klinické potřeby potvrzovat negativní HIV-1 status. Samotný přípravek Yeytuo nepředstavuje kompletní léčebný režim HIV-1 a u některých osob s nejištěnou infekcí HIV-1, které užívaly pouze přípravek Yeytuo, se objevily mutace. Osoby, u kterých byla potvrzena infekce virem HIV-1, musí okamžitě zahájit kompletní léčebný režim HIV-1, aby se snížilo riziko vzniku rezistence.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory CYP3A a P-gp se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp i UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku lenakapaviru

Lenakapavir je substrát CYP3A, P-gp a UGT1A1. Silné induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1 mohou významně snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě, což může vést ke snížení účinnosti lenakapaviru. Současné podávání lenakapaviru se silnými induktory CYP3A, P-gp a UGT1A1 je kontraindikováno (viz bod 4.3). Středně silné induktory CYP3A a P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace lenakapaviru. Současné podávání lenakapaviru se středně silnými induktory CYP3A a P-gp není doporučeno (viz bod 4.4).

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a UGT1A1 společně (tj. všechny 3 cesty) mohou významně zvýšit koncentrace lenakapaviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Samotné silné inhibitory CYP3A4 nebo silné inhibitory CYP3A4 a P-gp společně nevedou ke klinicky významnému zvýšení expozice lenakapaviru.

Vliv lenakapaviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Lenakapavir je středně silným inhibitorem CYP3A a inhibitorem P-gp. Pokud je lenakapavir podáván současně s citlivým substrátem CYP3A a/nebo P-gp s úzkým terapeutickým indexem, doporučuje se opatrnost. Lenakapavir není klinicky významný inhibitor BCRP a neinhibuje OATP.

Klinické údaje pro lenakapavir jako lék ovlivněný interakcemi s jinými léky pocházejí ze studií s perorálně podávaným lenakapavirem. Klinické údaje o lékových interakcích pro subkutánně podávaný lenakapavir nejsou k dispozici.

Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Yeytuo a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s lenakapavirem
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÉČIVA		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg jednou denně) (silný induktor CYP3A a induktor P-gp a UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakce nebyly studovány. Současné podání rifabutinu nebo rifapentinu může snížit plazmatické koncentrace lenakapaviru.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s lenakapavirem
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interakce nebyly studovány.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital	Současné podávání karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s lenakapavirem může snižovat koncentrace lenakapaviru v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4). Je nutné zvážit alternativní antikonvulziva.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyly studovány. Současné podávání třezalky tečkované může snížit koncentrace lenakapaviru v plazmě.	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIRETROVIROTIKA		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg / 150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor UGT1A1 a P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Současné podávání lenakapaviru a silných inhibitorů CYP3A, P-gp a UGT1A1 se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg jednou denně) (středně silný induktor CYP3A a induktor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg / 150 mg jednou denně) (silný inhibitor CYP3A a inhibitor a induktor P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir-alafenamid ^{e,e} (25 mg) (substrát P-gp)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Není nutná úprava dávkování tenofovir-alafenamidu.
DERIVÁTY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Při současném podávání dihydroergotaminu nebo ergotaminu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s lenakapavirem
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace inhibitorů PDE-5 mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Použití inhibitorů PDE-5 při pulmonální arteriální hypertenzi: Současné podávání s tadalafillem se nedoporučuje. Použití inhibitorů PDE-5 při erektilní dysfunkci: Sildenafil: Doporučuje se počáteční dávka 25 mg. Vardenafil: Ne více než 5 mg během 24 hodin. Tadalafil: - Pro použití podle potřeby: ne více než 10 mg každých 72 hodin. - Pro použití jednou denně: dávka nesmí překročit 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDY (systémové)		
Dexamethason Hydrokortizon/kortizon	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace kortikosteroidů mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny. Plazmatické koncentrace lenakapaviru mohou být při současném podávání se systémovým dexamethasonem sníženy.	Současné podávání lenakapaviru s kortikosteroidy, jejichž expozice jsou významně zvýšeny inhibitory CYP3A, může zvyšovat riziko Cushingova syndromu a adrenální suprese. Zahajte léčbu nejnižší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současného monitorování bezpečnosti. Při současném podávání systémového dexamethasonu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost, zejména při dlouhodobém používání. Je nutné zvážit alternativní kortikosteroidy.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Léčbu lovastatinem a simvastatinem zahajte nejnižší počáteční dávkou a opatrně ji titrujte za současného monitorování bezpečnosti (např. myopatie).
Atorvastatin		Není nutná úprava dávkování atorvastatinu.
Pitavastatin ^{e,e} (jednorázová dávka 2 mg; současně s lenakapavirem nebo 3 dny po jeho podání) (substrát OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování pitavastatinu a rosuvastatinu.
Rosuvastatin ^{e,e} (jednorázová dávka 5 mg) (substrát BCRP a OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s lenakapavirem
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace digoxinu mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se monitorovat terapeutickou koncentraci digoxinu.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; současné podání) (substrát CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Při současném podávání midazolamu nebo triazolamu s lenakapavirem se doporučuje opatrnost.
Midazolam ^{c,e} (jednorázová dávka 2,5 mg; perorálně; 1 den po lenakapaviru) (substrát CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace triazolamu mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	
ANTIKOAGULANCIA		
Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace DOAC mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	Kvůli potenciálnímu riziku krvácení může být nutná úprava dávky DOAC. Další informace o používání v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A a/nebo inhibitory P-gp naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro DOAC.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvakrát denně / 200 mg dvakrát denně) (silný inhibitor CYP3A)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování lenakapaviru.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace lenakapaviru mohou být při současném podávání s itraconazolem nebo ketokonazolem zvýšeny.	
ANTAGONISTÉ H2-RECEPTORŮ		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jednou denně, 2 hodiny před lenakapavirem)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Není nutná úprava dávkování famotidinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s lenakapavirem
PERORÁLNÍ NEBO DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ KONTRACEPTIVA		
Kontraceptiva s dlouhodobými účinky: Medroxyprogesteron-acetát Etonogestrel Norethisteron-enantát	Pozorované údaje nenaznačují žádné klinicky významné změny v expozici dlouhodobě působících kontraceptiv.	Není nutná úprava dávkování perorálních nebo dlouhodobě působících kontraceptiv.
Perorální antikoncepce: Ethinylestradiol Progestiny	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace perorální antikoncepce mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	
POHLAVNÍ HORMONY (feminizační nebo maskulinizační)		
Estradiol Testosteron	Pozorované údaje nenaznačují žádné klinicky významné změny v expozici estradiolu ani testosteronu.	Není nutná úprava dávkování hormonální terapie.
Antiandrogeny Progestogen	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s lenakapavirem zvýšeny.	

- a Na lačno.
- b Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky lenakapaviru 300 mg podané perorálně.
- c Po jídle.
- d Tato antiretrovirotika jsou sondami pro uvedené enzymy/transportéry a nesmějí být podávány současně s lenakapavirem pro PrEP.
- e Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru po úvodním režimu 600 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů. Jednorázové dávky 600 mg lenakapaviru byly podávány perorálně s každým současně podávaným léčivým přípravkem.
- f Tenofovir-alafenamid se *in vivo* přeměňuje na tenofovir.
- g Hlavní aktivní metabolit midazolamu.
- h Tato studie byla provedena s použitím nasycovací dávky vorikonazolu 400 mg dvakrát denně po dobu jednoho dne, s následným podáváním udržovací dávky 200 mg dvakrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Osoby v reprodukčním věku

Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba s ní prodiskutovat přínosy a rizika zahájení nebo pokračování léčby přípravkem Yeytuo během těhotenství.

Těhotenství

Údaje o podávání lenakapaviru těhotným ženám jsou omezené (výsledky ze 130 porodů). Míra nežádoucích výsledků u těhotných účastnic, které užívaly přípravek Yeytuo, byla podobná míře hlášené v běžné populaci.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Použití přípravku Yeytuo může být zváženo během těhotenství, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Lenakapavir je přítomen v lidském mateřském mléce. Lenakapavir byl zjištěn v nízkých hladinách u dětí, které byly kojeny ženami, které otěhotněly během léčby přípravkem Yeytuo (viz bod 5.2). Není dostatek informací o účincích lenakapaviru na novorozence/kojence.

Léčbu přípravkem Yeytuo v období kojení je možné zvážit, pokud předpokládaný přínos převáží potenciální riziko pro dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lenakapaviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky lenakapaviru na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že přípravek Yeytuo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních PURPOSE 1 a PURPOSE 2 nebyly u dospělých ani dospívajících zjištěny žádné nežádoucí účinky lenakapaviru užívaného perorálně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u dané osoby sledovány známky nebo příznaky nežádoucích účinků. Léčba předávkování přípravkem Yeytuo se skládá z všeobecných podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu dané osoby. Vzhledem k tomu, že je lenakapavir silně vázaný na proteiny, je nepravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX31

Mechanismus účinku

Lenakapavir je vícestupňový selektivní inhibitor funkce kapsidy viru HIV-1, který se přímo váže na rozhraní mezi proteinovými podjednotkami kapsidy (CA). Lenakapavir inhibuje replikaci viru HIV-1 tím, že zasahuje do několika základních kroků životního cyklu viru, včetně kapsidou zprostředkovaného jaderného vchytávání provirové DNA HIV-1 (blokováním vazby jaderných importních proteinů na kapsidu), sestavování a uvolňování viru (narušením funkce Gag/Gag-Pol, snížením produkce CA podjednotek) a formování „core“ kapsidy (narušením rychlosti spojování podjednotek kapsidy, což vede k malformaci kapsidy).

Antivirová aktivita a selektivita *in vitro*

Antivirová aktivita lenakapaviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytech / makrofágových buňkách a na CD4 pozitivních T-lymfocytech. Hodnoty EC_{50} a hodnoty selektivity (CC_{50}/EC_{50}) se pro virus HIV-1 divokého typu (*wild type*, WT) pohybovaly v rozmezí od 30 do 190 pM, resp. 140 000 do > 1 670 000. EC_{95} lenakapaviru upravená podle proteinu byla v buněčné linii T-buněk MT-4 pro virus HIV-1 divokého typu 4 nM (3,87 ng na ml).

Lenakapavir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N, O) včetně podtypů A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir byl 15 až 25násobně méně účinný proti izolátům HIV-2 ve srovnání s HIV-1.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly vyselektovány varianty HIV-1 se sníženou citlivostí na lenakapavir. Při *in vitro* selekci rezistence na lenakapavir bylo identifikováno 7 mutací v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S a T107N, a to samostatně nebo ve dvojkombinaci. Fenotypová citlivost na lenakapavir byla oproti WT viru snížena 4 až > 3 226násobně.

V klinických hodnoceních

U účastníků klinického hodnocení PURPOSE 1 se ve skupině s lenakapavirem objevily 2 nově vyskytlé infekce (infekce, které se vyskytly po zahájení léčby lenakapavirem pro HIV-1 PrEP). Obě infekce se vyskytly po době primární analýzy. Genotypizace viru u jednoho z účastníků neodhalila žádné substituce kapsidy spojené s rezistencí na lenakapavir. U druhého účastníka byla virová nálož příliš nízká pro genotypizaci.

Ve skupině klinického hodnocení PURPOSE 2 s lenakapavirem se u účastníků objevily 3 nově vyskytlé infekce. Jedna z infekcí se vyskytla po době primární analýzy. Ve virech 3 účastníků byly zjištěny substituce související s rezistencí na lenakapavir, 2 s mutací N74D a 1 s mutací Q67H/K70R.

Zkřížená rezistence

Antivirová aktivita lenakapaviru *in vitro* byla stanovena vůči širokému spektru mutant HIV-1 vzniklých bodovou mutagenézou a izolátům HIV-1 od pacientů s rezistencí vůči 4 hlavním třídám antiretrovirotik (NRTI, NNRTI, INSTI a PI; $n = 58$), jakož i virům rezistentním vůči inhibitorům maturace ($n = 32$) a virům rezistentním vůči třídě inhibitorů vstupu (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok a enfuvirtid; $n = 42$). Tyto údaje ukázaly, že lenakapavir zůstával plně účinný proti všem testovaným variantám, čímž prokázal nepřekrývající se profil rezistence. Kromě toho nebyla antivirová aktivita lenakapaviru u izolátů od pacientů ovlivněna přítomností přirozeně se vyskytujících polymorfismů Gag.

Vliv na elektrokardiogram

V detailním klinickém hodnocení intervalu QT/QTc s paralelním uspořádáním neměl lenakapavir žádný klinicky významný vliv na interval QTcF. Při supratherapeutických expozicích lenakapaviru (16násobně vyšších než terapeutické expozice lenakapaviru) bylo předpokládáno průměrné (horní 90% interval spolehlivosti) prodloužení intervalu QTcF 2,6 (4,8) ms a mezi pozorovanými plazmatickými koncentracemi lenakapaviru a změnou QTcF nebyla žádná souvislost ($p = 0,36$).

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost lenakapaviru při prevenci infekce virem HIV-1 byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, aktivně kontrolovaných, mezinárodních klinických hodnoceních (PURPOSE 1 a PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Toto klinické hodnocení bylo provedeno u sexuálně aktivních cisgenderových žen. Účastnice byly randomizovány v poměru 2 : 2 : 1 k podávání lenakapaviru podle doporučeného dávkovacího schématu (viz SmPC přípravku Yeytuo injekční roztok, tabulka 1, bod 4.2; n = 2 134), k podávání emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu (FTC/TAF) jednou denně (n = 2 136) nebo k podávání emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu (FTC/TDF) jednou denně (n = 1 068).

Medián věku účastnic byl 21 let (rozmezí 16–26 let) a 99,9 % z nich tvořily černošky. Vstupní charakteristiky randomizovaných účastnic byly podobné jako u populace, která byla podrobena screeningu.

Účinnost lenakapaviru byla stanovena porovnáním výskytu HIV-1 ve skupině s lenakapavirem a výskytu HIV-1 ve skupině s FTC/TDF. Nově vyskytlá infekce HIV-1 nebyla pozorována u žádné (0 %) účastnice ve skupině s lenakapavirem ve srovnání s 16 (1,5 %) účastnicemi ve skupině s FTC/TDF. Lenakapavir prokázal oproti FTC/TDF superioritu se 100% snížením rizika infekce virem HIV-1 (tabulka 3).

Tabulka 3: Celkové výsledky infekce HIV-1 v klinickém hodnocení PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Poměr výskytu (95% CI)
Osoboroky	1 939	949	-
Infekce HIV-1 (míra incidence na 100 osoboroků)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = interval spolehlivosti

PURPOSE 2

Toto klinické hodnocení bylo provedeno u sexuálně aktivních cisgender mužů, transgender žen, transgender mužů a genderově nebinárních osob. Účastníci byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání lenakapaviru podle doporučeného dávkovacího schématu (viz SmPC přípravku Yeytuo injekční roztok, tabulka 1, bod 4.2; n = 2 179) nebo k podávání FTC/TDF jednou denně (n = 1 086).

Medián věku účastníků byl 29 let (rozmezí 17–74 let), 33 % byli běloši, 27 % černoši, 13 % Asijci, 63 % Hispánci/Latinoameričané, 22 % se identifikovalo jako genderově různorodých (transgender ženy, transgender muži a genderově nebinární osoby) a 1 % bylo starších 65 let. Vstupní charakteristiky randomizovaných účastníků byly podobné jako u populace, která byla podrobena screeningu.

Účinnost lenakapaviru byla stanovena porovnáním výskytu HIV-1 ve skupině s lenakapavirem a výskytu HIV-1 ve skupině s FTC/TDF. Nově vyskytlá infekce HIV-1 byla pozorována u 2 (0,1 %) účastníků ve skupině s lenakapavirem ve srovnání s 9 (0,8 %) účastníky ve skupině s FTC/TDF. Lenakapavir prokázal superioritu s 89% snížením rizika infekce oproti FTC/TDF (tabulka 4). U dvou účastníků, kteří dostávali lenakapavir, byla infekce HIV-1 diagnostikována pomocí standardního sérologického testování HIV.

Tabulka 4: Celkové výsledky infekce HIV-1 v klinickém hodnocení PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Poměr výskytu (95% CI)
Osoboroky	1 938	967	-
Infekce HIV-1 (míra incidence na 100 osoboroků)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = interval spolehlivosti

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s lenakapavirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Subkutánní podání

Absolutní biologická dostupnost lenakapaviru po subkutánním podání byla na základě populační farmakokinetické analýzy 91 %. Subkutánně podávaný lenakapavir vytváří podkožní lékové depo a pomalu se uvolňuje z místa podání, přičemž vrchol plazmatických koncentrací se objevuje 84 dní po podání dávky.

Perorální podání

Lenakapavir je absorbován po perorálním podání s maximálními plazmatickými koncentracemi přibližně 4 hodiny po podání lenakapaviru. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání lenakapaviru je na základě populační farmakokinetické analýzy nízká (přibližně 4 až 7 %). Lenakapavir je substrát P-gp.

AUC, $C_{\max}$ a $T_{\max}$ lenakapaviru byly srovnatelné po podání jídla s nízkým obsahem tuku (~400 kcal, 25 % tuku) nebo s vysokým obsahem tuku (~1 000 kcal, 50 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno. Perorální lenakapavir lze podávat bez ohledu na jídlo.

Farmakokinetické parametry

Odhady populačních farmakokinetických parametrů lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání dospělým a dospívajícím účastníkům (s tělesnou hmotností nejméně 35 kg) jsou uvedeny v tabulce 5. Podobné expozice se dosáhne při subkutánním podání lenakapaviru do břicha nebo stehna.

Tabulka 5: Farmakokinetické parametry lenakapaviru po perorálním a subkutánním podání dospělým a dospívajícím účastníkům, kterým byl podáván přípravek Yeytuo

Parametr Průměr (% CV) ^{a,b}	Den 1 až konec 26. týdne	Ustálený stav
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 = variační koeficient

a Simulované expozice s využitím populační farmakokinetické analýzy.

b Průměrné plazmatické koncentrace lenakapaviru dosáhly inhibičního kvocientu 4 (IQ4; 4násobně vyšší než *in vitro* 95% účinná koncentrace upravená podle proteinu) spojeného s významnou antivirovou aktivitou do 2. dne požadovaného zahajovacího dávkování a po celý dávkovací interval 26 týdnů se udržovaly nad IQ4.

Distribuce

Distribuční objem lenakapaviru v ustáleném stavu byl na základě populační farmakokinetické analýzy 1 657 litrů. Lenakapavir se silně váže na plazmatické proteiny (99,8 %).

Biotransformace

Po jednorázové intravenózní dávce radioaktivně značeného lenakapaviru zdravým účastníkům bylo 76 % celkové radioaktivity získáno ze stolice a < 1 % z moči. V plazmě (69 %) a ve stolici (33 %)

převažoval nezměněný lenakapavir. Metabolismus hrál při eliminaci lenakapaviru menší roli. Lenakapavir byl metabolizován prostřednictvím oxidace, N-dealkylace, hydrogenace, hydrolyzy amidů, glukuronidace, konjugace s hexózou, konjugace s pentózou a konjugace s glutathionem; především prostřednictvím CYP3A a UGT1A1. Žádný jednotlivý cirkulující metabolit nepředstavoval > 10 % plazmatické expozice související s léčivem.

Eliminace

Medián poločasů po perorálním a subkutánním podání se pohyboval od 10 do 12 dnů, respektive od 8 do 12 týdnů. Systémová clearance lenakapaviru byla na základě populační farmakokinetické analýzy 3,4 l/h.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lenakapaviru po perorálním podání jednorázové dávky je nelineární a méně než úměrná dávce v celém rozmezí dávky 50 až 1 800 mg.

Farmakokinetika lenakapaviru po subkutánní injekci jednorázové dávky (309 mg/ml) je úměrná dávce v celém rozmezí dávky 309 až 927 mg.

Další zvláštní populace

Věk, pohlaví, genderová identita, rasa, etnický původ a tělesná hmotnost

Populační farmakokinetická analýza využívající údaje z klinických hodnocení u dospělých, včetně omezeného počtu starších účastníků ($n = 19$; ≥ 65 až 78 let), a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg neidentifikovala žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici lenakapaviru v závislosti na věku, pohlaví při narození, genderové identitě, rase, etnické příslušnosti nebo tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciálně zaměřeném klinickém hodnocení fáze 1 u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh). Průměrné expozice lenakapaviru (celkového a volného) byly u osob se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) 1,47 až 2,84násobně, resp. 2,61 až 5,03násobně vyšší pro AUC_{inf} a C_{max} , ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater. Toto zvýšení však není na základě reakce na expozici lenakapaviru považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla zkoumána u osob s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika jednorázové perorální dávky 300 mg lenakapaviru byla hodnocena ve speciálně zaměřeném klinickém hodnocení u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min). Expozice lenakapaviru byla u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s účastníky s normální funkcí ledvin zvýšená (84 %, resp. 162 % pro AUC_{inf} a C_{max}); toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné. Farmakokinetika lenakapaviru nebyla studována u osob v terminálním stadiu onemocnění ledvin, včetně osob na dialýze (viz bod 4.2). Vzhledem k tomu, že lenakapavir je přibližně z 99,8 % vázán na proteiny, neočekává se, že by dialýza změnila expozici lenakapaviru.

Těhotenství

Během těhotenství a po porodu nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozici lenakapaviru ve srovnání s expozicí lenakapaviru u netěhotných účastnic.

Kojení

Medián (Q1, Q3) poměru hodnot koncentrací lenakapaviru v lidském mateřském mléce a mateřské plazmě u účastnic ($n = 102$ odpovídajících párů), které dostávaly přípravek Yeytuo, byl 0,52 (0,38; 0,77). Medián (Q1, Q3) hodnot plazmatické koncentrace u novorozenců/kojenců ($n = 98$) byl 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), a to ve srovnání s mediánem (Q1, Q3) odpovídajícím hodnotám plazmatické

koncentraci u matek (n = 96) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Medián (Q1, Q3) poměru hodnot plazmatické koncentrace lenakapaviru novorozence/kojence a matky u novorozenců/kojenců (n = 98 odpovídajících párů), kteří byli kojeni účastnicemi, které dostávaly přípravek Yeytuo, byl 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lenakapavir nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Lenakapavir nevykazoval karcinogenní účinky v 6měsíční studii na transgenních myších rasH2 při dávkách až 300 mg/kg/dávka každých 13 týdnů, což mělo za následek přibližně 88násobně vyšší expozice než expozice u člověka při doporučené dávce pro člověka (*recommended human dose*, RHD).

Ve 2leté studii karcinogenity u potkanů se u zvířat, kterým byla podávána dávka 927 mg/kg jednou za 13 týdnů, vyskytly primární subkutánní sarkomy vyvolané léčbou lenakapavirem spojené s fibrózou a zánětem v místě vpichu injekce. U 11/110 zvířat se sarkomy manifestovaly při vysoké dávce, kdy každé zvíře mělo až 16 míst vpichu injekce – to odpovídá incidenci < 1 % z celkového počtu míst vpichu injekce u všech zvířat při vysoké dávce. Koncentrace léčiva v subkutánním depu v místě vpichu injekce je obtížné určit, ale systémově odpovídá dávka 927 mg/kg 44násobku expozice u člověka při RHD. Na úrovni, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), odpovídá dávka 309 mg/kg 25násobku expozice u člověka při RHD. Potkani jsou náchylní k tvorbě sarkomů v místě vpichu subkutánní injekce, avšak klinický význam nelze vyloučit s ohledem na dlouhou dobu trvání subkutánního depa léčivého přípravku u člověka. Při žádné dávce nebyla zaznamenána neoplazmata spojená se systémovou expozicí lenakapaviru.

U potomků samic potkanů a králíků léčených v období březosti lenakapavirem se neobjevily žádné toxikologicky významné účinky na cílové parametry vývoje.

U potkanů nebyla samčí ani samičí fertilita ovlivněna při expozicích lenakapaviru až 9násobně (samci) a 6násobně (samice) vyšších, než je expozice u člověka při RHD. U potkanů a králíků nebyl embryofetální vývoj ovlivněn při expozicích až 20násobně, resp. 159násobně vyšších, než je expozice u člověka při RHD. U potkanů nebyl prenatální a postnatální vývoj ovlivněn při expozicích až 6násobně vyšších, než je expozice u člověka při RHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Kopovidon
Magnesium-stearát (E 572)
Poloxamer

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Yeytuo jsou baleny v bílé lahvičce z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující polyesterovou spirálu a silikagelové vysoušedlo. Lahvička je uzavřena bílým polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím víčkem s indukčně utěsněnou hliníkovou vložkou. Velikost balení: 4 tablety.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1976/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yeytuo 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 463,5 mg lenakapaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také makrogol (E 1521) a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 jednodávkové injekční lahvičky
2 jehly k natažení roztoku
2 injekční stříkačky
2 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1976/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (INJEKČNÍ ROZTOK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Yeytuo 464 mg injekční roztok / injekce
lenakapavir
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTA S NÁVODEM K POUŽITÍ POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yeytuo 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

463,5 mg / 1,5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Pouze pro zdravotnické pracovníky
NÁVOD K POUŽITÍ

2 × INJEKČNÍ LAHVIČKA



2 × INJEKČNÍ STŘÍKAČKA



2 × JEHLA K NATAŽENÍ ROZTOKU 18 G, 40 mm



2 × INJEKČNÍ JEHLA 22 G, 13 mm



POZNÁMKA: Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POZOR!

- Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **DVĚ** injekce o objemu 1,5 ml.
- Jehla 18 G je určena **pouze k natažení roztoku**.

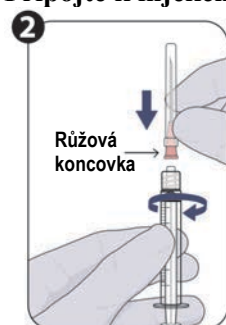
Zkontrolujte, zda:

- Injekční lahvička a připravená injekční stříkačka obsahují **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**.
- Obsah **není poškozen**.
- Nevypršela **doba použitelnosti přípravku**.

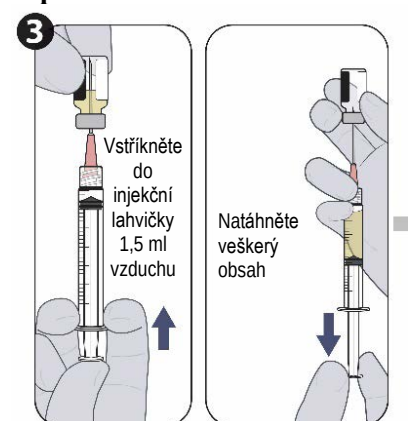
Připravte injekční lahvičku



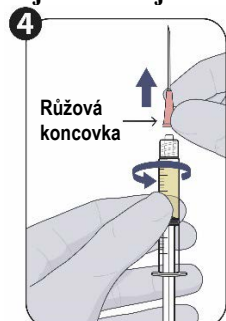
Připojte k injekční stříkačce jehlu 18 G k natažení roztoku



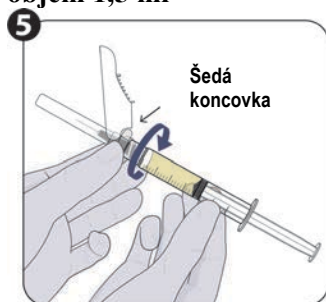
Naplňte stříkačku



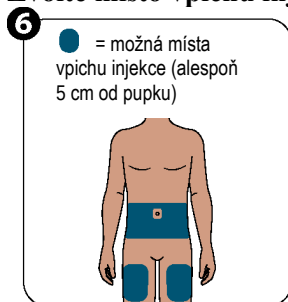
Sejměte z injekční stříkačky jehlu 18 G k natažení roztoku



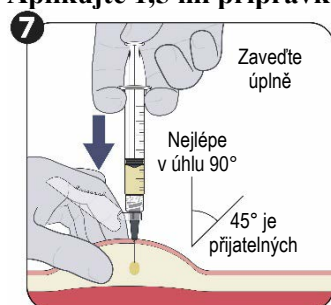
Nasaďte injekční jehlu 22 G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml



Zvolte místo vpichu injekce a očistěte jej



Aplikujte 1,5 ml přípravku Yeytuo subkutánní injekcí



Aplikujte 2. injekci



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE (POTAHOVANÉ TABLETY)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yeytuo 300 mg potahované tablety
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 300 mg lenakapaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

4 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1976/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yeytuo [pouze krabička]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem [pouze krabička]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN
[Pouze krabička]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yeytuo 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 463,5 mg lenakapaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také makrogol (E 1521) a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 jednodávkové injekční lahvičky
2 jehly k natažení roztoku
2 injekční stříkačky
2 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1976/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTA S NÁVODEM K POUŽITÍ POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY (INJEKČNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yeytuo 464 mg injekční roztok
lenakapavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

463,5 mg / 1,5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Pouze pro zdravotnické pracovníky
NÁVOD K POUŽITÍ

2 × INJEKČNÍ LAHVIČKA



2 × INJEKČNÍ STRÍKAČKA



2 × JEHLA K NATAŽENÍ ROZTOKU 18 G, 40 mm



2 × INJEKČNÍ JEHLA 22 G, 13 mm



POZNÁMKA: Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POZOR!

- Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **DVĚ** subkutánní injekce o objemu **1,5 ml**.
- Jehla 18 G je určena **pouze k natažení roztoku**.

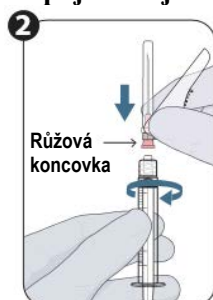
Zkontrolujte, zda:

- Injekční lahvička a připravená injekční stříkačka obsahují **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**.
- Obsah **není poškozen**.
- Nevypřela **doba použitelnosti přípravku**.

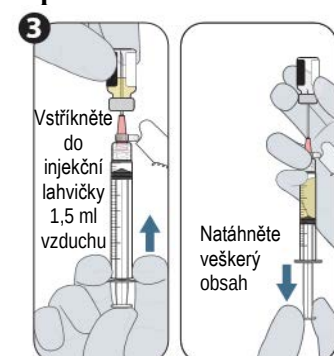
Připravte injekční lahvičku



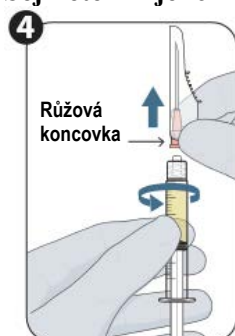
Připojte k injekční stříkačce jehlu 18 G k natažení roztoku



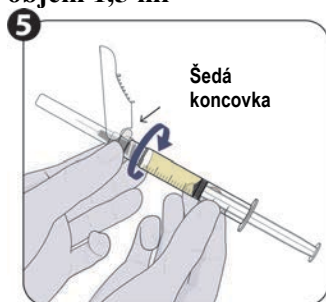
Naplňte stříkačku



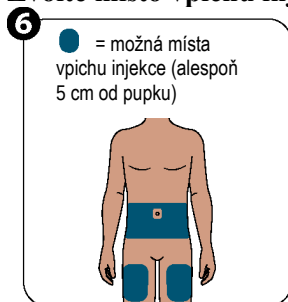
Sejměte z injekční stříkačky jehlu 18 G k natažení roztoku



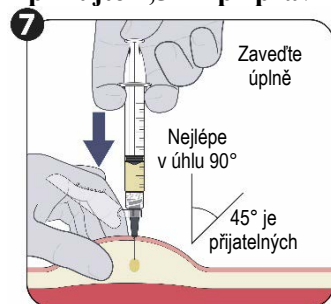
Nasad'te injekční jehlu 22 G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml



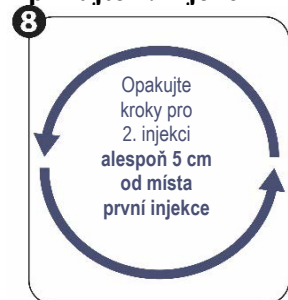
Zvolte místo vpichu injekce a očistěte jej



Aplikujte 1,5 ml přípravku Yeytuo subkutánní injekcí



Aplikujte 2. injekci



B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Yeytuo 464 mg injekční roztok lenakapavir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yeytuo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Yeytuo podán
3. Jak Vám bude přípravek Yeytuo podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yeytuo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yeytuo a k čemu se používá

Přípravek Yeytuo obsahuje léčivou látku lenakapavir. Jedná se o dlouhodobě působící antiretrovirový přípravek známý také jako inhibitor kapsidy. Lenakapavir, léčivá látka v přípravku Yeytuo, váže bílkoviny vnější vrstvy viru HIV-1 a tak narušuje jeho schopnost se množit a šířit.

Přípravek Yeytuo se používá k **prevenci infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících** s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, u nichž hrozí zvýšené riziko nákazy virem HIV-1. Tento postup se nazývá *preexpoziciční profylaxe (PrEP)*. Má být používán v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Yeytuo podán

Přípravek Yeytuo Vám nebude podán:

- Jestliže jste **alergický(á)** na lenakapavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud **nevíte, zda jste HIV pozitivní. Musíte se nechat otestovat**, aby bylo jisté, že předtím, než začnete léčbu přípravkem Yeytuo, nejste nakaženi virem HIV. Přípravek Yeytuo může zabránit infekci HIV pouze v případě, že ho ještě nemáte.
- Jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léků:
 - **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí jako je tuberkulóza,
 - **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
 - **třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ **Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud se domníváte, že pro Vás platí kterákoli z výše uvedených možností; **přípravek Yeytuo Vám nebude podán.**

Upozornění a opatření

- **Pouhé podání přípravku Yeytuo nemusí zabránit nakažení virem HIV. Během léčby přípravkem Yeytuo přijměte další opatření k prevenci HIV.**
 - Vždy praktikujte bezpečnější sex. Používejte kondomy, abyste omezili kontakt se spermatem, poševními tekutinami nebo krví.
 - Nesdílejte ani znovu nepoužívejte jehly nebo jiné injekční nebo drogové vybavení.
 - Nechte se otestovat na další sexuálně přenosné nemoci jako je syfyilis nebo kapavka. Tyto nemoci usnadňují infekci HIV.
- **Nechte se otestovat na HIV**, jakmile Vám to řekne lékař nebo zdravotní sestra. Musíte se nechat otestovat předtím, než začnete používat přípravek Yeytuo a před každou injekcí, abyste se ujistili, že jste během léčby tímto léčivým přípravkem nadále HIV negativní.
- **Dodržujte všechny návštěvy**, abyste dostávali injekce přípravku Yeytuo včas. Pokud uvažujete o ukončení podávání injekcí, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou: ukončení podávání injekcí může zvýšit riziko nákazy HIV. Pokud ukončíte nebo vynecháte plánované podání injekce, možná bude nutné užívat jiné léčivé přípravky nebo budou nutná opatření ke snížení rizika nákazy HIV a případného vzniku virové rezistence.
- Pokud si myslíte, že jste byli nakaženi virem HIV, **ihned to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Je možné, že budou chtít provést další testy, aby se ujistili, že stále nemáte HIV.
- Pokud dostanete onemocnění podobné chřipce, může to znamenat, že jste se nedávno nakazili virem HIV. Toto mohou být známky infekce HIV:
 - únava,
 - horečka,
 - bolest kloubů nebo svalů,
 - bolest hlavy,
 - zvracení nebo průjem,
 - vyrážka,
 - noční pocení,
 - zvětšené mízní uzliny na krku nebo v tříslech.

→ **Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o jakémkoli onemocnění podobném chřipce**, a to buď v měsíci před zahájením léčby přípravkem Yeytuo nebo kdykoli během léčby přípravkem Yeytuo.

Pokud máte další otázky ohledně prevence nákazy HIV, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- **Přípravek Yeytuo v injekci je dlouhodobě působící lék**
Pokud injekce přípravku Yeytuo ukončíte, může lenakapavir (léčivá látka přípravku Yeytuo) zůstat ve Vašem těle ještě rok nebo déle po poslední injekci, **ale množství ve Vašem těle může být příliš nízké na to, aby Vás ochránilo před nákazou HIV.**
- **Reakce v místě vpichu injekce přípravku Yeytuo**

→ V místě vpichu injekce se může objevit ztvrdlá tkáň nebo bulka. V některých případech tyto útvary přetrvávají déle než rok a v některých případech nemusí zmizet vůbec. Pokud reakce neodezní do příští injekce, upozorněte na to lékaře. Více informací viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*.

Děti a dospívající

Tento přípravek nepodávejte osobám s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, protože u těchto osob nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Yeytuo

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yeytuo a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. To může způsobit, že přípravek Yeytuo nebo jiné léčivé přípravky nebudou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může lékař či zdravotní sestra upravit dávkování nebo zkontrolovat hladiny léčivé látky v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Yeytuo:

- **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
- **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, **ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru a nenechte si aplikovat injekce přípravku Yeytuo.**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, zejména jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza, jež obsahují:
 - rifabutin nebo rifapentin
- antikonvulziva používaná k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů křečí, která obsahují:
 - oxkarbazepin nebo fenobarbital
- léky používané k léčbě migrény, které obsahují:
 - dihydroergotamin nebo ergotamin
- léky používané k léčbě impotence a plicní hypertenze, které obsahují:
 - sildenafil nebo tadalafil
- lék používaný k léčbě impotence, který obsahuje:
 - vardenafil
- kortikosteroidy (známé také jako „steroidy“) užívané perorálně nebo podávané v injekcích, používané k léčbě alergií, zánětlivých střevních onemocnění a dalších onemocnění s výskytem zánětů ve Vašem těle, které obsahují:
 - dexamethason nebo hydrokortizon/kortizon
- léky používané ke snížení hladiny cholesterolu, které obsahují:
 - lovastatin nebo simvastatin
- antiarytmika používaná k léčbě problémů se srdcem, která obsahují:
 - digoxin
- léky používané ke zlepšení spánku, které obsahují:
 - midazolam nebo triazolam
- antikoagulancia používaná k prevenci a léčbě krevních sraženin, která obsahují:
 - rivaroxaban, dabigatran nebo edoxaban

→ **Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud během léčby přípravkem Yeytuo užíváte kterýkoli z těchto léků** nebo začínáte užívat kterýkoli z těchto léků. Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Yeytuo je dlouhodobě působící lék. Pokud se po rozhovoru se svým lékařem či zdravotní sestrou rozhodnete léčbu tímto přípravkem ukončit, měl(a) byste vědět, že nízké hladiny lenakapaviru mohou zůstat ve Vašem těle po mnoho měsíců po poslední injekci. Některé jiné léky mohou být ovlivněny nízkými hladinami lenakapaviru ve Vašem těle, pokud je užijete do 9 měsíců po poslední injekci přípravku Yeytuo. Ohledně toho, zda tyto léky můžete bezpečně užívat po ukončení léčby přípravkem Yeytuo, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Yeytuo nějakým způsobem ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Yeytuo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak Vám bude přípravek Yeytuo podáván

Před zahájením léčby přípravkem Yeytuo a před každou injekcí **musíte mít negativní test na HIV**.

Na začátku léčby přípravkem Yeytuo budete užívat tablety ústy a lékař nebo zdravotní sestra Vám budou podávat injekce pod kůži (subkutánně). Poté budete každých 6 měsíců dostávat injekce.

Den 1:

- **Dvě tablety** určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.
- **Dvě injekce** podané lékařem nebo zdravotní sestrou. Tyto dvě injekce budou aplikovány současně, nejméně 5 cm od sebe, a mohou být aplikovány do břicha nebo stehna.

Den 2:

- **Dvě tablety** určené k podání ústy, jak je uvedeno výše.

Každých 6 měsíců:

- **Dvě injekce** podané lékařem nebo zdravotní sestrou, jak je uvedeno výše.

Pokud máte potíže s polykáním tablety v celku, můžete ji rozpůlit. Užijte obě poloviny tablety po sobě, abyste získali plnou dávku. Rozdělenou tabletu si neschovávejte.

Je důležité, abyste se každých 6 měsíců (26 týdnů) dostavil(a) na plánované návštěvy a dostával(a) injekce přípravku Yeytuo. To Vám pomůže i nadále se chránit před nákazou virem HIV.

- Naplánujte si návštěvu s lékařem nebo zdravotní sestrou, abyste měl(a) jistotu, že další injekce dostanete včas.
- Další injekce musíte dostat do 28 týdnů od poslední injekce.

Pokud Vám bylo podáno injekčně příliš mnoho přípravku Yeytuo

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže je nepravděpodobné, že by Vám byla podána příliš velká dávka. Máte-li obavy, promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pokud vynecháte návštěvu s podáním injekce přípravku Yeytuo

- Pokud víte, že se nebudete moci dostavit na návštěvu s podáním injekcí, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru a poraďte se s nimi o svých možnostech. Pokud potřebujete odložit naplánovanou návštěvu s podáním injekcí, můžete místo toho dočasně užívat tablety Yeytuo.

- **Použití tablet přípravku Yeytuo, pokud potřebujete odložit návštěvu s podáním injekcí**
 - **Užívejte jednu tabletu ústy každých 7 dní až do obnovení podávání injekcí.** Tablety lze užívat s jídlem i bez jídla.
 - Je důležité pokračovat v léčbě přípravkem Yeytuo podle doporučení lékaře nebo zdravotní sestry.

Pokud tablety vynecháte nebo vyzvrácíte, přečtěte si příbalovou informaci k tabletám Yeytuo, kde najdete informace o tom, co máte dělat.

Neukončujte podávání injekcí přípravku Yeytuo, aniž byste informoval(a) svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokračujte v podávání injekcí přípravku Yeytuo tak dlouho, jak Vám doporučí lékař nebo zdravotní sestra. Nepřestávejte, pokud Vám to nedoporučí lékař nebo zdravotní sestra. Vynechání injekcí nebo tablet Yeytuo zvyšuje riziko nákazy HIV.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- **Reakce v místě vpichu injekce přípravku Yeytuo**

Mezi příznaky může patřit:

- ztvrdlá tkáň nebo bulka, jejíž vymizení může trvat déle než odeznění ostatních reakcí v místě vpichu injekce nebo která nemusí vymizet vůbec,
- bolest a nepříjemný pocit,
- zánětlivá reakce, jako je zarudnutí, svědění a otok,
- otevřená rána na kůži.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yeytuo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yeytuo obsahuje

Léčivou látkou je lenakapavir. Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití obsahuje 463,5 mg lenakapaviru.

Dalšími složkami jsou:

makrogol (E 1521), voda pro injekci.

Jak přípravek Yeytuo vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční roztok přípravku Yeytuo (injekce) je čirý, žlutý až hnědý roztok bez viditelných částic. Přípravek Yeytuo se dodává ve dvou skleněných injekčních lahvičkách, každá obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku. Tyto injekční lahvičky jsou součástí injekční sady, která dále obsahuje 2 jehly k natažení roztoku (s jejichž pomocí může lékař nebo zdravotní sestra natáhnout přípravek Yeytuo z injekční lahvičky), 2 jednorázové injekční stříkačky a 2 injekční jehly.

Injekční sada obsahuje jehly k natažení roztoku, které mohou být dodávány s bezpečnostním krytem nebo bez něj. Přítomnost bezpečnostního krytu nebo jeho absence nemění způsob přípravy injekce léčivého přípravku Yeytuo.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <https://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

**Návod k použití – Yeytuo 464 mg injekční roztok
(s jehlou k natažení roztoku bez bezpečnostního krytu)**

Jedno balení obsahuje:

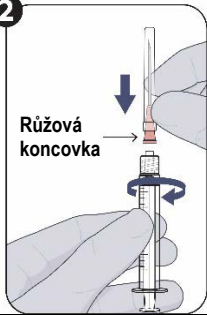
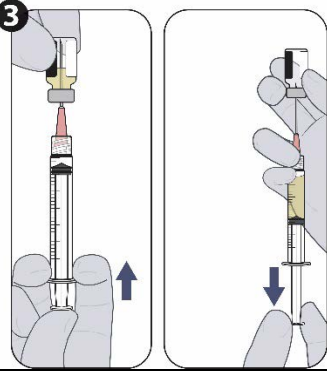
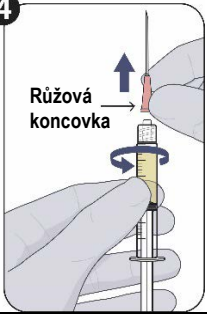
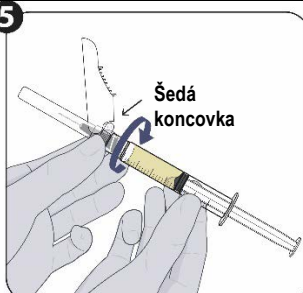
2 × injekční lahvička	
2 × injekční stříkačka	
2 × jehla k natažení roztoku 18 G, 40 mm	
2 × injekční jehla 22 G, 13 mm	

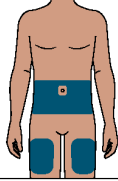
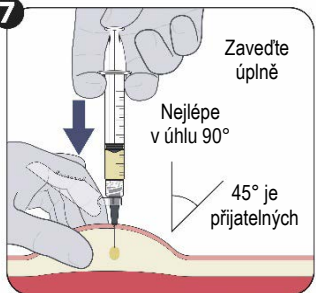
Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **dvě subkutánní injekce o objemu 1,5 ml**. Jehla 18 G je určena **pouze k natažení roztoku**.

Zkontrolujte, zda:

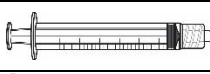
- Injekční lahvička obsahuje **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**.
- Obsah **není poškozen**.
- Nevypršela **doba použitelnosti přípravku**.

1. Připravte injekční lahvičku	
	Sejměte uzávěr.
	Očistěte zátku injekční lahvičky polštářkem napuštěným alkoholem.
2. Připojte k injekční stříkačce jehlu 18 G k natažení roztoku	
	
3. Naplňte stříkačku	
	• Vstříkněte do injekční lahvičky 1,5 ml vzduchu. • Natáhněte veškerý obsah.
4. Sejměte z injekční stříkačky jehlu 18 G k natažení roztoku	
	
5. Nasad'te injekční jehlu 22 G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml	
	

6. Zvolte místo vpichu injekce a očistěte jej 6 ● = možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku) 	Možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku).
7. Aplikujte 1,5 ml přípravku Yeytuo subkutánní injekcí 7 	
8. Aplikujte 2. injekci 8 	

**Návod k použití – Yeytuo 464 mg injekční roztok
(s jehlou k natažení roztoku s bezpečnostním krytem)**

Jedno balení obsahuje:

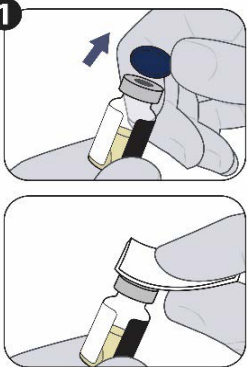
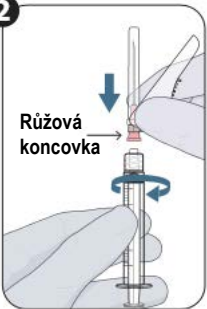
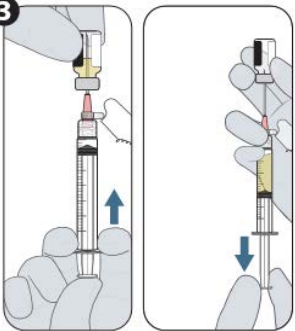
2 × injekční lahvička	
2 × injekční stříkačka	
2 × jehla k natažení roztoku 18 G, 40 mm	
2 × injekční jehla 22 G, 13 mm	

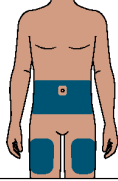
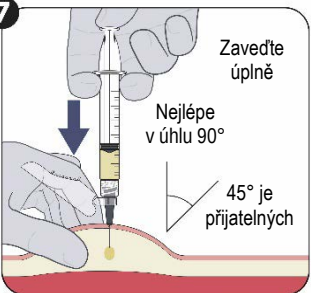
Všechny součásti jsou k jednorázovému použití.

Pro podání kompletní dávky jsou zapotřebí **dvě subkutánní injekce o objemu 1,5 ml**. Jehla 18 G je určena **pouze k natažení roztoku**.

Zkontrolujte, zda:

- Injekční lahvička obsahuje **žlutý až hnědý roztok bez jakýchkoli částic**.
- Obsah **není poškozen**.
- Nevypřela **doba použitelnosti přípravku**.

1. Připravte injekční lahvičku	
	Sejměte uzávěr.
	Očistěte zátku injekční lahvičky polštářkem napuštěným alkoholem.
2. Připojte k injekční stříkačce jehlu 18 G k natažení roztoku	
	
3. Naplňte stříkačku	
	• Vstříkněte do injekční lahvičky 1,5 ml vzduchu. • Natáhněte veškerý obsah.
4. Sejměte z injekční stříkačky jehlu 18 G k natažení roztoku	
	
5. Nasad'te injekční jehlu 22 G na injekční stříkačku, vytlačte vzduchové bubliny a připravte na objem 1,5 ml	
	

6. Zvolte místo vpichu injekce a očistěte jej 6 ● = možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku) 	Možná místa vpichu injekce (alespoň 5 cm od pupku).
7. Aplikujte 1,5 ml přípravku Yeytuo subkutánní injekcí 7 	
8. Aplikujte 2. injekci 8 	

Příbalová informace: informace pro pacienta

Yeytuo 300 mg potahované tablety lenakapavir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yeytuo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yeytuo užívat
3. Jak se přípravek Yeytuo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yeytuo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yeytuo a k čemu se používá

Přípravek Yeytuo obsahuje léčivou látku lenakapavir. Jedná se o dlouhodobě působící antiretrovirový přípravek známý také jako inhibitor kapsidy. Lenakapavir, léčivá látka v přípravku Yeytuo, váže bílkoviny vnější vrstvy viru HIV-1 a tak narušuje jeho schopnost se množit a šířit

Přípravek Yeytuo se používá k **prevenci infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících** s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, u nichž hrozí zvýšené riziko nákazy virem HIV-1. Tento postup se nazývá *preexpoziční profylaxe (PrEP)*. Má být používán v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami.

Lékař Vám doporučí, abyste užil(a) tablety přípravku Yeytuo, když Vám budou poprvé podány injekce přípravku Yeytuo.

Pokud dostáváte injekce přípravku Yeytuo, ale plánujete vynechat plánované injekce přípravku Yeytuo, můžete místo toho užívat tablety přípravku Yeytuo, dokud nebudete moci injekce znovu dostat (viz bod 3).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yeytuo užívat

Neužívejte přípravek Yeytuo:

- Jestliže jste **alergický(á)** na lenakapavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud **nevíte, zda jste HIV pozitivní. Musíte se nechat testovat**, aby bylo jisté, že předtím, než začnete léčbu přípravkem Yeytuo, nejste nakaženi virem HIV. Přípravek Yeytuo může zabránit infekci HIV pouze v případě, že ho ještě nemáte.

- Jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léků:
 - **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí jako je tuberkulóza,
 - **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
 - **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ **Neužívejte přípravek Yeytuo a ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se domníváte, že pro Vás platí kterákoli z výše uvedených možností.**

Upozornění a opatření

- **Pouhé podání přípravku Yeytuo nemusí zabránit nakažení virem HIV. Během léčby přípravkem Yeytuo přijměte další opatření k prevenci HIV.**
 - Vždy praktikujte bezpečnější sex. Používejte kondomy, abyste omezili kontakt se spermatem, poševními tekutinami nebo krví.
 - Nesdílejte ani znovu nepoužívejte jehly nebo jiné injekční nebo drogové vybavení.
 - Nechte se otestovat na další sexuálně přenosné nemoci jako je syfyilis nebo kapavka. Tyto nemoci usnadňují infekci HIV.
- **Nechte se otestovat na HIV**, jakmile Vám to řekne lékař nebo zdravotní sestra. Musíte se nechat otestovat předtím, než začnete používat přípravek Yeytuo a před každou injekcí, abyste se ujistili, že jste během léčby tímto léčivým přípravkem nadále HIV negativní.
- **Dodržujte všechny návštěvy**, abyste dostávali injekce přípravku Yeytuo včas. Pokud uvažujete o ukončení podávání injekcí, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou: ukončení podávání injekcí může zvýšit riziko nákazy HIV. Pokud ukončíte nebo vynecháte plánovanou návštěvu s podáním injekce, možná bude nutné užívat jiné léčivé přípravky nebo budou nutná opatření ke snížení rizika nákazy HIV a případného vzniku virové rezistence.
- Pokud si myslíte, že jste byli nakaženi virem HIV, **ihned to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Je možné, že budou chtít provést další testy, aby se ujistili, že stále nemáte HIV.
- Pokud dostanete onemocnění podobné chřipce, může to znamenat, že jste se nedávno nakazili virem HIV. Toto mohou být známky infekce HIV:
 - únava,
 - horečka,
 - bolest kloubů nebo svalů,
 - bolest hlavy,
 - zvracení nebo průjem,
 - vyrážka,
 - noční pocení,
 - zvětšené mízní uzliny na krku nebo v tříslech.

→ **Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o jakémkoli onemocnění podobném chřipce**, a to buď v měsíci před zahájením léčby přípravkem Yeytuo nebo kdykoli během léčby přípravkem Yeytuo.

Pokud máte další otázky ohledně prevence nákazy HIV, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Děti a dospívající

Tento přípravek nepodávejte osobám s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, protože u těchto osob nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Yeytuo

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yeytuo a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. To může způsobit, že přípravek Yeytuo nebo jiné léčivé přípravky nebudou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může lékař či zdravotní sestra upravit dávkování nebo zkontrolovat hladiny léčivé látky v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Yeytuo:

- **rifampicin**, přípravek používaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza,
- **karbamazepin, fenytoin**, přípravky používané k prevenci záchvatů křečí,
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti.

→ Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, **neužívejte přípravek Yeytuo a ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, zejména jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza, jež obsahují:
 - rifabutin nebo rifapentin
- antikonvulziva používaná k léčbě epilepsie a k prevenci záchvatů křečí, která obsahují:
 - oxkarbazepin nebo fenobarbital
- léky používané k léčbě migrény, které obsahují:
 - dihydroergotamin nebo ergotamin
- léky používané k léčbě impotence a plicní hypertenze, které obsahují:
 - sildenafil nebo tadalafil
- lék používaný k léčbě impotence, který obsahuje:
 - vardenafil
- kortikosteroidy (známé také jako „steroidy“) užívané perorálně nebo podávané v injekcích, používané k léčbě alergií, zánětlivých střevních onemocnění a dalších onemocnění s výskytem zánětů ve Vašem těle, které obsahují:
 - dexamethason nebo hydrokortizon/kortizon
- léky používané ke snížení hladiny cholesterolu, které obsahují:
 - lovastatin nebo simvastatin
- antiarytmika používaná k léčbě problémů se srdcem, která obsahují:
 - digoxin
- léky používané ke zlepšení spánku, které obsahují:
 - midazolam nebo triazolam
- antikoagulancia používaná k prevenci a léčbě krevních sraženin, která obsahují:
 - rivaroxaban, dabigatran nebo edoxaban

→ **Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud během léčby přípravkem Yeytuo užíváte kterýkoli z těchto léků** nebo začínáte užívat kterýkoli z těchto léků. Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Yeytuo nějakým způsobem ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Yeytuo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Yeytuo užívá

Před zahájením léčby přípravkem Yeytuo a před každou injekcí **musíte mít negativní test na HIV**.

Na začátku léčby přípravkem Yeytuo budete užívat tablety ústy a lékař nebo zdravotní sestra Vám budou podávat injekce pod kůži (subkutánně). Poté budete každých 6 měsíců dostávat injekce.

Den 1:

- **Dvě tablety** určené k podání ústy. Lze je užívat s jídlem i bez jídla.
- **Dvě injekce** podané lékařem nebo zdravotní sestrou. Tyto dvě injekce budou aplikovány současně, nejméně 5 cm od sebe, a mohou být aplikovány do břicha nebo stehna.

Den 2:

- **Dvě tablety** určené k podání ústy, jak je uvedeno výše.

Každých 6 měsíců:

- **Dvě injekce** podané lékařem nebo zdravotní sestrou, jak je uvedeno výše.

Pokud máte potíže s polykáním tablety v celku, můžete ji rozpůlit. Užijte obě poloviny tablety po sobě, abyste získali plnou dávku. Rozdělenou tabletu si neschovávejte.

Je důležité, abyste se každých 6 měsíců (26 týdnů) dostavil(a) na plánované návštěvy a dostával(a) injekce přípravku Yeytuo. To Vám pomůže i nadále se chránit před nákazou virem HIV.

- Naplánujte si návštěvu s lékařem nebo zdravotní sestrou, abyste měl(a) jistotu, že další injekce dostanete včas.
- Další injekce musíte dostat do 28 týdnů od poslední injekce.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Yeytuo, než jste měl(a)

Ihned se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a požádejte o radu. Pokud užijete větší než doporučenou dávku přípravku Yeytuo, může se zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4 ***Možné nežádoucí účinky***).

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku tablet přípravku Yeytuo.

Jestliže jste zapomněl(a) užít tablety, ihned se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Jestliže zvracíte do 3 hodin po užití tablet přípravku Yeytuo, ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru a užijte další dvě tablety. Zvracíte-li za více než 3 hodiny po užití přípravku Yeytuo, není potřeba užívat další tablety až do doby, kdy máte užít své další pravidelné tablety nebo dostat injekci.

Pokud vynecháte návštěvu s podáním injekce přípravku Yeytuo

- Pokud víte, že se nebudete moci dostavit na návštěvu s podáním injekcí, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru a poraďte se s nimi o svých možnostech. Pokud potřebujete vynechat naplánovanou návštěvu s podáním injekcí, můžete místo toho dočasně užívat tablety Yeytuo.
- **Použití tablet přípravku Yeytuo, pokud potřebujete vynechat návštěvu s podáním injekcí**
 - Užívejte jednu tabletu ústy každých 7 dní až do obnovení podávání injekcí. Tablety lze užívat s jídlem i bez jídla.
 - Je důležité pokračovat v léčbě přípravkem Yeytuo podle doporučení lékaře nebo zdravotní sestry.

Neukončujte užívání přípravku Yeytuo, aniž byste informoval(a) svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokračujte v užívání přípravku Yeytuo tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Nepřestávejte, pokud Vám to nedoporučí lékař. Vynechání injekcí nebo tablet Yeytuo zvyšuje riziko nákazy HIV.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yeytuo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yeytuo obsahuje

Léčivou látkou je lenakapavir. Jedna tableta obsahuje sodnou sůl lenakapaviru v množství odpovídajícím 300 mg lenakapaviru.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety

Mannitol (E 421), mikrokryсталická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelosy (E 468), kopovidon, magnesium-stearát (E 572), poloxamer (viz bod 2 *Přípravek Yeytuo obsahuje sodík*).

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Yeytuo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Yeytuo jsou béžové potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „62L“. Přípravek Yeytuo se dodává v lahvičkách obsahujících 4 tablety. Lahvička obsahuje silikagelové vysoušedlo, které musí být uchováváno v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety. Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku a nesmí se polykat.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.