

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosishætteglas indeholder lenacapavirnatrium svarende til 463,5 mg lenacapavir i 1,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, gul til brunlig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Injektion med Yeytuo er indiceret i kombination med god praksis for sikker sex til *pre-exposure prophylaxis (PrEP)* for at nedsætte risikoen for seksuelt overført HIV-1-infektion hos voksne og unge med øget risiko for at få HIV-1, som vejer mindst 35 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Yeytuo skal ordineres af en læge med erfaring i håndtering af forebyggelse af HIV.

Hver injektion skal administreres af en sundhedsperson.

Alle personer skal screenes for HIV-1 inden påbegyndelse af lenacapavir, før hver efterfølgende injektion og yderligere på klinisk indikation (se pkt. 4.3 og 4.4). En kombineret antigen/antistof test og en HIV-RNA-baseret test skal være negativ. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den HIV-RNA-baserede test foreligger efter påbegyndelse af behandling med lenacapavir. Hvis en kombineret teststrategi med begge test ikke er tilgængelig, skal test udføres i henhold til de lokale retningslinjer.

Inden påbegyndelse af behandling med Yeytuo skal sundhedspersoner identificere personer, for hvem den obligatoriske doseringsplan med indledende dosering og kontinuerlige injektioner hver 6. måned er hensigtsmæssig, og fortælle dem om vigtigheden af at overholde de planlagte doseringsbesøg (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringsplanen hos voksne og unge, der vejer mindst 35 kg, består af en obligatorisk indledende dosering (subkutane injektioner og orale tabletter) efterfulgt af kontinuerlig dosering hver 6. måned (subkutane injektioner) (tabel 1).

Orale tabletter kan tages med eller uden mad (se produktresuméet for Yeytuo tabletter).

Tabel 1: Doseringsplan for indledende og kontinuerlig behandling med lenacapavir

Tidspunkt	
Dosis af lenacapavir: Indledende^a	
Dag 1	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dosis af lenacapavir: Kontinuerlig	
Hver 6. måned (26 uger) ^c +/- 2 uger	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b)

a Den komplette indledende doseringsplan bestående af subkutane injektioner og orale tabletter er obligatorisk. Effekten af lenacapavir er kun fastslået med denne doseringsplan.

b To injektioner med den anden injektion mindst 5 centimeter fra den første injektion (se Administration).

c Fra datoen for den sidste injektion.

Glemt dosis

Forventede forsinkede injektioner

Hvis den planlagte 6-måneders injektion i perioden med kontinuerlig dosering forventes at blive forsinket med mere end 2 uger, kan lenacapavir tabletter bruges til oral overgangsbehandling midlertidigt (i op til 6 måneder ved behov), indtil injektionerne genoptages. Oral overgangsbehandling skal påbegyndes inden for 26-28 uger fra sidste injektion. Doseringsplanen er 300 mg (1 tablet) taget oralt én gang hver 7. dag. Genoptag de kontinuerlige injektioner inden for 7 dage efter den sidste orale dosis (se tabel 1).

Glemte injektioner

I perioden med kontinuerlig dosering skal den indledende doseringsplan fra dag 1 (se tabel 1) genoptages, hvis der er gået mere end 28 uger siden sidste injektion, og der ikke er taget lenacapavir tabletter til oral overgangsbehandling.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos ældre personer. Der findes kun begrænsede data om brugen af lenacapavir hos personer over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos personer med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] $\geq$ 15 ml/min). Lenacapavir er ikke blevet undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min eller som får nyresubstitutionsterapi) (se pkt. 5.2). Lenacapavir skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse personer.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos personer med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Lenacapavir er ikke blevet undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2). Lenacapavir skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse personer.

Pædiatrisk population

Lenacapavirs sikkerhed og virkning hos børn og unge, der vejer under 35 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Injektioner med lenacapavir må kun administreres subkutant i maven eller lårene (to injektioner med mindst 5 centimeters afstand fra hinanden) af en sundhedsperson (se pkt. 6.6). Injektioner må IKKE administreres intradermalt (se pkt. 4.4).

For anvisninger til klargøring og administration se brugsanvisningen i indlægssedlen. Brugsanvisningen findes også som et kort i injektionssættet.

Efter injektion med lenacapavir dannes der et subkutant lægemiddeldepot, hvorved lenacapavir frigives langsomt fra administrationsstedet. Hos nogle personer kan dette medføre en knude på injektionsstedet (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug til personer med ukendt HIV-1-status (se pkt. 4.4).

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 såsom:

- antimykobakterielle midler: Rifampicin
- antikonvulsiva: Carbamazepin, phenytoin
- naturlægemidler: Perikon (*hypericum perforatum*)

(Se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forebyggelsesstrategi

Yeytuo må kun bruges til at forebygge HIV-1-smitte hos personer, som vides at være HIV-negative. HIV-1-negativ status skal bekræftes inden påbegyndelse af behandling med lenacapavir. Personer skal testes igen for HIV-1 inden hver efterfølgende injektion af lenacapavir og derudover på klinisk indikation.

Ved mistanke om nylig (<1 måned) eksponering for HIV-1 eller ved tilstedeværelse af kliniske symptomer svarende til akut HIV-1-infektion skal HIV-1-status genbekræftes.

Yeytuo skal bruges til at forebygge HIV-1-smitte som en del af en strategi om at reducere risikoen for seksuelt overførte infektioner (STI'er). Personer, for hvem den obligatoriske doseringsplan med indledende dosering og kontinuerlige injektioner hver 6. måned er hensigtsmæssig, skal identificeres. Manglende overholdelse af den obligatoriske doseringsplan med indledende og kontinuerlig dosering (se pkt. 4.2) kan medføre smitte med HIV-1. Personerne skal rådgives og støttes med hensyn til overholdelse af administrationsplanen for lenacapavir, brug af andre metoder til at forebygge STI'er og vigtigheden af at teste for HIV-1 og andre STI'er.

Gennemsnitlige koncentrationer af lenacapavir i plasma forbundet med signifikant antiviral aktivitet blev nået på dag 2 i den påkrævede indledende dosering og blev opretholdt gennem doseringsintervallet på 26 uger (se pkt. 5.2). Det nøjagtige tidspunkt fra indledning af HIV-1 PrEP med lenacapavir til maksimal beskyttelse mod HIV-1-infektion kendes ikke.

Risiko for resistens

Lenacapavir er ikke nødvendigvis altid effektivt til forebyggelse af HIV-1-infektion (se pkt. 5.1). Der er risiko for at udvikle resistens over for lenacapavir ved smitte med HIV-1 enten før eller under behandling med Yeytuo eller efter seponering af Yeytuo. For at minimere risikoen er det afgørende at bekræfte HIV-1-negativ status før hver efterfølgende injektion og derudover på klinisk indikation. Yeytuo udgør ikke i sig selv et komplet regime til HIV-1-behandling, og der er opstået mutationer hos visse personer med ikke-detekteret HIV-1-infektion, som kun fik Yeytuo. Personer, som har fået

konstateret HIV-1, skal straks påbegynde et komplet HIV-1-behandlingsregime for at reducere risikoen for udvikling af resistens.

Langtidsvirkende egenskaber

Restkoncentrationer af lenacapavir kan forblive i det systemiske kredsløb hos personer i længere perioder (op til 12 måneder eller længere).

Disse koncentrationer kan påvirke eksponeringerne for andre lægemidler (dvs. følsomme CYP3A-substrater og/eller P-gp-substrater), der påbegyndes inden for 9 måneder efter den sidste subkutane dosis lenacapavir (se pkt. 4.5).

Hvis lenacapavir seponeres, og det er klinisk hensigtsmæssigt at fortsætte PrEP, skal alternative former af PrEP overvejes og påbegyndes inden for 28 uger efter sidste injektion med lenacapavir.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet ved forkert administration

Forkert administration (intradermal injektion) er forbundet med alvorlige reaktioner på injektionsstedet, herunder nekrose og sår. Injektioner med Yeytuo må kun administreres subkutant (se pkt. 4.2).

Knuder og indurationer på injektionsstedet, som forsvinder langsomt eller slet ikke

Administration af Yeytuo kan resultere i lokale reaktioner på injektionsstedet (ISR'er), herunder knuder og indurationer. Sundhedspersoner skal informere patienterne om, at knuder og indurationer på injektionsstedet er længere tid om at forsvinde end andre ISR'er, eller at de muligvis ikke forsvinder (se pkt. 4.8). Mekanismen bag vedvarende knuder på injektionsstedet hos nogle personer er ikke fuldt ud forstået, men kan være relateret til tilstedeværelsen af det subkutane lægemiddeldepot og en tilhørende fremmedlegemerrespons på injektionsstedet. ISR'er, som ikke forsvinder, bør være underlagt klinisk overvågning.

Samtidig administration af andre lægemidler

Samtidig administration med lægemidler, der er moderate induktorer af CYP3A og P-gp frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med lægemidler, der sammen er stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 signalveje), frarådes (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lenacapavirs farmakokinetik

Lenacapavir er et substrat for CYP3A, P-gp og UGT1A1. Stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 kan i væsentlig grad reducere plasmakoncentrationer af lenacapavir, hvilket kan medføre nedsat effekt af lenacapavir. Samtidig administration af lenacapavir med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Moderate induktorer af CYP3A og P-gp kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lenacapavir. Samtidig administration af lenacapavir og moderate induktorer af CYP3A og P-gp anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 signalveje) kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir betydeligt. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke CYP3A4-inhibitorer alene eller stærke inhibitorer af CYP3A4 og P-gp sammen medfører ikke en klinisk relevant stigning i eksponeringen for lenacapavir.

Lenacapavirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lenacapavir er en moderat inhibitor af CYP3A og en P-gp-inhibitor. Der skal udvises forsigtighed, hvis lenacapavir administreres samtidig med et følsomt CYP3A- og/eller P-gp-substrat med et snævert terapeutisk indeks. Lenacapavir er ikke en klinisk relevant inhibitor af BCRP og er ikke inhibitor af OATP.

Kliniske lægemiddelinteraktionsdata, hvor lenacapavir er den påvirkede part, stammer fra studier med oral lenacapavir. Der foreligger ingen kliniske lægemiddelinteraktionsdata for subkutan lenacapavir.

Tabel 2: Interaktioner mellem Yeytuo og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Yeytuo
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg én gang dagligt) (stærk induktor af CYP3A og en induktor af P-gp og UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C_{max} : ↓ 55 %	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.4).
Rifabutin Rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af rifabutin eller rifapentin kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Samtidig administration af carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin og lenacapavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva bør overvejes.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af perikon kan nedsætte plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Yeytuo
ANTIRETROVIRALE STOFFER		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administration af lenacapavir og stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 frarådes (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg én gang dagligt) (moderat induktor af CYP3A og induktor af P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofovirafenenamid ^{c,e} (25 mg) (Substrat af P-gp)	Tenofovirafenenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Dosisjustering af tenofovirafenenamid er ikke nødvendig.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med lenacapavir.
FOSFODIESTERASE-5-(PDE-5)-INHIBITORER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt. PDE-5-inhibitorers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Brug af PDE-5-inhibitorer til pulmonal arteriel hypertension: Samtidig administration med tadalafil frarådes. Brug af PDE-5-inhibitorer til erektil dysfunktion: Sildenafil: En startdosis på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mere end 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: - Til brug efter behov: Ikke mere end 10 mg hver 72. time - Til brug en gang dagligt: Dosis må ikke overstige 2,5 mg.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Yeytuo
KORTIKOSTEROIDER (systemiske)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interaktion er ikke undersøgt. Kortikosteroiders plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir. Plasmakoncentrationen af lenacapavir kan falde ved samtidig administration af systemisk dexametason.	Samtidig administration af lenacapavir med kortikosteroider, hvis eksponering øges væsentligt af CYP3A-inhibitorer, kan øge risikoen for Cushings syndrom og binyresuppression. Begynd med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres. Forsigtighed er påkrævet, når systemisk dexamethason administreres samtidig med lenacapavir, især ved langvarig brug. Alternative kortikosteroider bør overvejes.
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITORER		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Begynd lovastatin og simvastatin med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Dosisjustering af atorvastatin er ikke nødvendig.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg enkeltdosis; samtidig eller 3 dage efter lenacapavir) (Substrat af OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Dosisjustering af pitavastatin og rosuvastatin er ikke nødvendig.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg enkeltdosis) (substrat af BCRP og OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C_{max}: ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion er ikke undersøgt. Digoxins plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, og monitorering af digoxins behandlingskoncentration anbefales.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdosis; oral; samtidig administration) (substrat af CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C_{max}: ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam^g: AUC: ↓ 24 % C_{max}: ↓ 46 %	Forsigtighed er påkrævet, når midazolam eller triazolam administreres samtidig med lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdosis; oral; 1 dag efter lenacapavir) (substrat af CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C_{max}: ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam^g: AUC: ↓ 16 % C_{max}: ↓ 48 %	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med Yeytuo
Triazolam	Interaktion er ikke undersøgt. Triazolams plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt. DOAK'ers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	På grund af den potentielle blødningsrisiko kan justering af DOAK være nødvendig. Se produktresuméet for det pågældende DOAK for yderligere oplysninger om anvendelse i kombination med moderate CYP3A-inhibitorer og/eller P-gp-inhibitorer.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg to gange dagligt/200 mg to gange dagligt) (stærk CYP3A-inhibitor)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Itraconazol Ketoconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Lenacapavirs plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med itraconazol eller ketoconazol.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang dagligt, 2 timer før lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af famotidin er ikke nødvendig.
ORALE ELLER LANGTIDSVIRKENDE KONTRACEPTIVA		
Langtidsvirkende kontrazeptiva: Medroxyprogesteronacetate Etonogestrel Norethisteronenanthat	De observerede data tyder ikke på klinisk relevante ændringer i eksponeringen for langtidsvirkende kontrazeptiva.	Dosisjustering af orale eller langtidsvirkende kontrazeptiva er ikke nødvendig.
Orale kontrazeptiva: Ethinylestradiol Progestiner	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af orale kontrazeptiva kan stige ved samtidig administration af lenacapavir.	
KØNSBEKRÆFTENDE HORMONER (feminisering eller maskulinisering)		
Østradiol Testosteron	De observerede data tyder ikke på klinisk relevante ændringer i eksponeringen for østradiol og testosteron.	Dosisjustering af disse kønsbekræftende hormoner er ikke nødvendig.
Antiandrogener Progestogen	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	

a Fastende.

b Dette forsøg blev udført med lenacapavir 300 mg enkeltdosis administreret oralt.

c Efter indtagelse af mad.

- d Disse antiretroviral lægemidler er prober for de nævnte enzymer/transportere og må ikke administreres samtidig med lenacapavir til PrEP.
- e Dette forsøg blev udført med lenacapavir 600 mg enkeltdosis efter et støddosisregime på 600 mg to gange dagligt i 2 dage. Enkelte 600 mg doser lenacapavir blev administreret oralt med hvert lægemiddel, der blev administreret samtidig.
- f Tenofovirafenenamid konverteres til tenofovir *in vivo*.
- g Vigtig aktiv metabolit af midazolam.
- h Dette forsøg blev udført med voriconazol 400 mg støddosis to gange dagligt i en dag, efterfulgt af 200 mg vedligeholdelsesdosis to gange dagligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Reproduktionsdygtige personer

Reproduktionsdygtige personer skal rådgives om de langtidsvirkende egenskaber af injektion af lenacapavir.

Hvis er person planlægger en graviditet, skal fordelene og risiciene ved at påbegynde eller fortsætte med Yeytuo under graviditeten drøftes.

Graviditet

Der er begrænsede data (130 fødselsudfald) fra anvendelse af lenacapavir til gravide kvinder. Forekomsten af negative graviditetsudfald hos deltagere, som fik Yeytuo, var den samme som den rapporterede forekomst i baggrundspopulationen.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Yeytuo kan overvejes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Lenacapavir er til stede i human mælk. Lenacapavir blev påvist ved lave koncentrationer hos spædbørn, som blev ammet af personer, der blev gravide under behandling med Yeytuo (se pkt. 5.2). Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af lenacapavir på nyfødte/spædbørn.

Yeytuo kan overvejes under amning, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for barnet.

Fertilitet

Der er ingen data om lenacapavirs virkning på den mandlige eller kvindelige fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen virkninger af lenacapavir på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Yeytuo forventes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning i PURPOSE 1 og PURPOSE 2 var reaktioner på injektionsstedet (henholdsvis 71 % og 85 %).

Bivirkninger i tabelform

Hyppighed er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed ^a	Bivirkning
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet ^b

a Hyppighed baseret på alle uønskede hændelser i PURPOSE 1 og PURPOSE 2 (se pkt. 5.1), der blev tilskrevet lenacapavir (eller proceduren) af investigator.

b Omfatter knude på injektionsstedet, smerter, induration, erytem, hævelse, pruritus, blodudtrædning, varme, misfarvning, ødem, sår, hæmatom, blødning og ubehag.

Beskrivelse af injektionsrelaterede bivirkninger

Lokale reaktioner på injektionsstedet (ISR'er)

PURPOSE 1

I PURPOSE 1 oplevede 71 % af deltagere, der fik lenacapavir, ISR'er sammenlignet med 38 % af deltagere, der fik placeboinjektioner (og emtricitabin/tenofovirafenamid [FTC/TAF] eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat [FTC/TDF]). De fleste deltagere, der fik lenacapavir, oplevede ISR'er af sværhedsgrad mild (grad 1, 50 %) eller moderat (grad 2, 21 %). ISR'er af grad 3 blev rapporteret hos 4 (0,2 %) deltagere og omfattede sår og knude. Lenacapavir blev seponeret på grund af ISR'er hos 4 (0,2 %) deltagere.

Knuder: Knude på injektionsstedet blev rapporteret hos 66 % af deltagere, som fik lenacapavir, og fortog sig langsommere end andre ISR'er. Median varighed af knuder var 274 (180, 407) dage. Af de hændelser med knude på injektionsstedet, som var forbundet med injektioner af lenacapavir på dag 1, havde 70 % fortaget sig inden for median 276 dage.

Andre ISR'er: De andre ISR'er, der blev rapporteret hos mere end 2 % af deltagere, som fik lenacapavir, var smerter (34 %), hævelse (5 %), induration (4 %) og pruritus (3 %). Median varighed af ISR'er, bortset fra knuder og indurationer, var 9 (4 til 30) dage.

PURPOSE 2

I PURPOSE 2 oplevede 85 % af deltagere, der fik lenacapavir, ISR'er sammenlignet med 70 % af deltagere, der fik placeboinjektioner (og FTC/TDF). De fleste deltagere oplevede ISR'er af sværhedsgrad mild (grad 1, 66 %) eller moderat (grad 2, 18 %). ISR'er af grad 3 blev rapporteret hos 14 (0,6 %) deltagere og omfattede sår, smerter, erytem, ødem og dermatitis. Lenacapavir blev seponeret på grund af ISR'er hos 26 (1,2 %) deltagere.

Knuder: Knude på injektionsstedet blev rapporteret hos 65 % af deltagerne og fortog sig langsommere end andre ISR'er. Median varighed af knuder var 239 (163, 362) dage. Af de hændelser med knude på injektionsstedet, som var forbundet med injektioner af lenacapavir på dag 1, havde 70 % fortaget sig inden for median 269 dage.

Andre ISR'er: De andre ISR'er, der blev rapporteret hos mere end 2 % af deltagere, som fik lenacapavir, var smerter (58 %), erytem (18 %), induration (16 %), hævelse (7 %), pruritus (4 %), blodudtrædninger (3 %) og varme (2 %). Median varighed af ISR'er, bortset fra knuder og indurationer, var 4 (2 til 8) dage.

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved lenacapavir blev evalueret hos 59 unge i alderen 16 til < 18 år med en vægt på ≥ 35 kg i PURPOSE 1 og PURPOSE 2. Bivirkningerne hos unge stemte overens med dem hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal personen monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Yeytuo består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af personens kliniske status. Da lenacapavir er meget proteinbundet, er det usandsynligt, at det bliver fjernet af dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31.

Virkningsmekanisme

Lenacapavir er en selektiv flertrinsinhibitor af HIV-1-kapsidfunktionen, der direkte binder til berøringsfladen mellem kapsidprotein (CA)-underenheder. Lenacapavir er inhibitor af HIV-1-replikation ved at forstyrre flere forskellige stadier af virussens livscyklus, herunder kapsidmedieret optagelse i kernen af HIV-1 proviralt DNA (ved at blokere nukleare importproteiners binding til kapsid), virussamling og -frigivelse (ved at forstyrre gag-/gag-pol-funktionen, hvilket reducerer produktionen af CA-underenheder) og kapsidkernedannelse (ved at forstyrre raten af kapsidunderenhedsassociation, hvilket fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af lenacapavir mod laboratorie- og kliniske isolater af HIV-1 blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀ og selektivitets- (CC₅₀/EC₅₀) værdierne var i intervallet fra hhv. 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000 for vildtype (WT) HIV-1-virus. Den proteinjusterede EC₉₅ af lenacapavir over for vildtype HIV-1-virus var 4 nM (3,87 ng pr. ml) i MT-4 T-cellelinjen.

Lenacapavir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle HIV-1-grupper (M, N, O), herunder undertype A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir var 15 til 25 gange mindre aktiv mod HIV-2-isolater i forhold til HIV-1.

Resistens

I cellekultur

HIV-1-varianter med reduceret følsomhed over for lenacapavir er blevet udvalgt i cellekultur. In vitro-resistensudvælgelse med lenacapavir identificerede 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i dobbeltkombination. Fænotypisk følsomhed over for lenacapavir blev reduceret 4 til > 3.226 gange i forhold til WT-virus.

I kliniske forsøg

Der var 2 incidente infektioner (infektioner der forekom efter påbegyndelse af behandling med lenacapavir for HIV-1 PrEP) blandt deltagere i lenacapavir-gruppen i PURPOSE 1-forsøget. Begge infektioner forekom efter tidspunktet for den primære analyse. Genotypebestemmelse af virus hos en af deltagerne afslørede ingen kapsidsubstitutioner forbundet med lenacapavir-resistens. Den anden deltager havde viral loads, der var for lave til genotypebestemmelse.

Der var 3 incidente infektioner blandt deltagere i lenacapavir-gruppen i PURPOSE 2-forsøget. En af infektionerne forekom efter tidspunktet for den primære analyse. Substitutioner forbundet med lenacapavir-resistens blev påvist i virusser fra 3 deltagere, 2 med N74D og 1 med Q67H/K70R.

Krydsresistens

Lenacapavirs *in vitro* antivirale aktivitet blev bestemt overfor et bredt spektrum af HIV-1 målrettede mutanter og patientafledte HIV-1-isolater med resistens over for 4 hovedklasser af antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; n = 58) samt over for vira, der er resistente over for modningsinhibitorer (n = 32), og over for vira, der er resistente over for indgangsinhibitorklassen (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse data indikerer, at lenacapavir forbliver fuldt aktiv mod alle testede varianter og dermed ikke udviser en overlappende resistensprofil. Lenacapavirs antivirale aktivitet i patientisolater var desuden upåvirket af naturligt forekommende gag-polymorfiers tilstedeværelse.

Virkning på elektrokardiogram

I et grundigt parallel design QT/QTc-studie havde lenacapavir ingen klinisk relevant virkning på QTcF-intervallet. Ved supraterapeutisk eksponering for lenacapavir (16 gange højere end den terapeutiske eksponering for lenacapavir) var den forventede gennemsnitlige (øvre 90 % konfidensinterval) stigning i QTcF-interval 2,6 (4,8) msek, og der var ingen forbindelse (p = 0,36) mellem observerede lenacapavir-plasmakoncentrationer og ændring i QTcF.

Kliniske data

Effekten af og sikkerheden ved lenacapavir med hensyn til at forebygge smitte med HIV-1 blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, aktivt-kontrollerede, multinationale forsøg (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Dette forsøg blev udført hos seksuelt aktive ciskønnede kvinder. Deltagere blev randomiseret til at få lenacapavir i henhold til den anbefalede doseringsplan (se tabel 1, pkt. 4.2; n = 2.134), FTC/TAF én gang dagligt (n = 2.136) eller FTC/TDF én gang dagligt (n = 1.068) i forholdet 2:2:1.

Den mediane alder for deltagerne var 21 år (interval 16-26), og 99,9 % var sorte.

Baselinekarakteristika for de randomiserede deltagere var de samme som for den screenede population.

Effekten af lenacapavir blev fastslået ved at sammenligne HIV-1-incidensen i lenacapavir-gruppen med HIV-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidente HIV-1-infektioner blev observeret hos ingen (0 %) af deltagerne i lenacapavir-gruppen sammenlignet med 16 (1,5 %) deltagere i FTC/TDF-gruppen. Lenacapavir viste superioritet med et 100 % fald i risikoen for HIV-1-smitte i forhold til FTC/TDF (tabel 4).

Tabel 4: Samlede udfald af HIV-1-infektion i PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2.134	FTC/TDF n = 1.068	Rate Ratio (95 % CI)
Personår	1.939	949	–
HIV-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000, 0,101) p < 0,0001

CI = konfidensinterval

PURPOSE 2

Dette forsøg blev udført hos seksuelt aktive ciskønnede mænd, transkønnede kvinder, transkønnede mænd og nonbinære personer. Deltagere blev randomiseret til at få lenacapavir i henhold til den anbefalede doseringsplan (se tabel 1, pkt. 4.2; n = 2.179) eller FTC/TDF én gang dagligt (n = 1.086) i forholdet 2:1.

Den mediane alder for deltagere var 29 år (interval 17-74), 33 % var kaukasiere, 27 % var sorte, 13 % var asiater, 63 % var latinamerikanske, 22 % identificerede sig om kønsdiverse (transkønnede kvinder, transkønnede mænd og nonbinære personer), og 1 % var over 65 år. Baselinekarakteristika for de randomiserede deltagere var de samme som for den screenede population.

Effekten af lenacapavir blev fastslået ved at sammenligne HIV-1-incidensen i lenacapavir-gruppen med HIV-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidente HIV-1-infektioner blev observeret hos 2 (0,1 %) af deltagerne i lenacapavir-gruppen sammenlignet med 9 (0,8 %) deltagere i FTC/TDF-gruppen. Lenacapavir viste superioritet med et 89 % fald i forhold til FTC/TDF (tabel 5). HIV-1-infektioner hos de to deltagere, der fik lenacapavir, blev diagnosticeret ved hjælp af standard serologisk HIV-testning.

Tabel 5: Samlede udfald af HIV-1-infektion i PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Rate Ratio (95 % CI)
Personår	1.938	967	–
HIV-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) p = 0,00245

CI = konfidensinterval

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med lenacapavir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af HIV-1 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Subkutan administration

Absolut biotilgængelighed af lenacapavir efter subkutan administration var 91 % baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Subkutan administreret lenacapavir danner et lægemiddeldepot, hvorved lenacapavir frigives langsomt fra administrationsstedet med peak-plasmakoncentrationer 84 dage efter dosering.

Oral administration

Lenacapavir absorberes efter oral administration, hvor peak-plasmakoncentrationer forekommer ca. 4 timer efter administration af lenacapavir. Absolut biotilgængelighed efter oral administration af

lenacapavir er lav baseret på populationsfarmakokinetisk analyse (ca. 4 til 7 %). Lenacapavir er substrat for P-gp.

Lenacapavir AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ var sammenlignelige efter administration af et måltid med lavt fedtindhold (~400 kcal, 25 % fedt) eller højt fedtindhold (~1.000 kcal, 50 % fedt) i forhold til fastende tilstand. Oral lenacapavir kan administreres uden hensyn til fødeindtagelse.

Farmakokinetiske parametre

Estimater af populationsfarmakokinetiske parametre for lenacapavir efter oral og subkutan administration hos voksne og unge (med en vægt på mindst 35 kg) deltagere er vist i tabel 6. Lignende eksponeringer opnås, når lenacapavir administreres subkutan i maven eller lårene.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre for lenacapavir efter oral og subkutan administration hos voksne og unge deltagere, der får Yeytuo

Parameter gennemsnit (% CV) ^{a,b}	Dag 1 til slutningen på uge 26	Steady-state
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 = Variationskoefficient

a Simuleret eksponering med populations-PK-analyse.

b Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af lenacapavir nåede hæmmende kvotient 4 (IQ4; 4 gange større end *in vitro* proteinjusteret 95 % effektiv koncentration) og var forbundet med signifikant antiviral aktivitet på dag 2 af den obligatoriske indledende dosering og blev opretholdt over IQ4 i hele doseringsintervallet på 26 uger.

Fordeling

Lenacapavirs fordelingsvolumen ved steady-state var 1.657 liter baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Lenacapavir binder sig stærkt til plasmaproteiner (99,8 %).

Biotransformation

Efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket lenacapavir hos raske deltagere blev 76 % af den samlede radioaktivitet genvundet i fæces og < 1 % i urin. Uændret lenacapavir var den dominerende del i plasma (69 %) og fæces (33 %). Metabolisme spillede en mindre rolle i lenacapavirs elimination. Lenacapavir blev metaboliseret via oxidation, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidation, heksosekonjugation, pentosekonjugation og glutathionkonjugation, primært via CYP3A og UGT1A1. Ingen enkelt cirkulerende metabolit tegnede sig for > 10 % af lægemiddelrelateret plasmaeksponering.

Elimination

Den mediane halveringstid efter oral og subkutan administration var i intervallet fra hhv. 10 til 12 dage og 8 til 12 uger. Systemisk clearance af lenacapavir 3,4 l/t baseret på populationsfarmakokinetisk analyse.

Linearitet/non-linearitet

Lenacapavirs enkeltdosis-farmakokinetik efter oral administration er non-linear og mindre end dosisproportional i dosisområdet 50 til 1.800 mg.

Lenacapavirs enkeltdosis-farmakokinetik efter subkutan injektion (309 mg/ml) er dosisproportional i dosisområdet 309 til 927 mg.

Andre særlige populationer

Alder, køn, kønsidentitet, race, etnicitet og vægt

Populationsfarmakokinetisk analyse ved hjælp af data fra forsøg med voksne, herunder et begrænset antal ældre deltagere (n = 19; ≥ 65 til 78 år), og unge med en vægt på mindst 35 kg identificerede ikke nogen klinisk relevante forskelle i eksponering for lenacapavir som følge af alder, køn tildelt ved fødsel, kønsidentitet, race, etnicitet eller vægt.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret fase 1-forsøg med deltagere, der havde moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Lenacapavirs gennemsnitlige eksponering (total og ubunden) var 1,47 til 2,84 gange og 2,61 til 5,03 gange højere for hhv. AUC_{inf} og C_{max} hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med deltagere med normal leverfunktion. Denne stigning anses dog ikke som klinisk relevant baseret på lenacapavirs eksponeringsrespons. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret studie hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minut). Lenacapavir-eksponering øgedes (hhv. 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med deltagere med normal nyrefunktion, men stigningen blev ikke anset for klinisk relevant. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet, herunder dem i dialyse (se pkt. 4.2). Da lenacapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponering over for lenacapavir.

Graviditet

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i eksponeringen for lenacapavir under graviditet og efter fødslen sammenlignet med eksponeringen for lenacapavir hos ikke-gravide deltagere.

Amning

Forholdet mellem den mediane (Q1, Q3) koncentration af lenacapavir i brystmælk og i morens plasma hos deltagere (n = 102 matchede par), som fik Yeytuo, var 0,52 (0,38, 0,77). Den mediane (Q1, Q3) plasmakoncentration hos spædbørn (n = 98) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) sammenlignet med en median (Q1, Q3) matched plasmakoncentration hos moren (n = 96) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Det mediane (Q1, Q3) spædbarn/mor-plasmakoncentrationsforhold for lenacapavir hos spædbørn (n = 98 matchede par), som blev ammet af deltagere, der fik Yeytuo, var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Lenacapavir var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-analyser.

Lenacapavir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med gensplejsede rasH2-mus med doser op til 300 mg/kg/dosis en gang hver 13. uge, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 88 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter var der lenacapavirbehandlingsinducerede subkutane, primære sarkomer forbundet med tilstedeværende fibrose og inflammation ved injektionsstedet hos dyr ved administration af 927 mg/kg/dosis hver 13. uge. 11/110 dyr havde sarkomer ved den høje dosis, hvor hvert dyr havde op til 16 injektionssteder – svarende til en forekomst på < 1 % af de samlede injektionssteder på dyr ved den høje dosis. Lægemedelkoncentrationer i

injektionsdepotstederne er svære at fastlægge, men systemisk svarer en dosis på 927 mg/kg til 44 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Ved niveauet uden observerbare negative effekter (NOAEL) svarer 309 mg/kg/dosis til 25 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Rotter er tilbøjelige til at danne sarkom på det subkutane injektionssted, men en klinisk relevans kan ikke udelukkes i betragtning af den lange lægemiddeldepotvarighed hos mennesker, Der var ingen neoplasmer forbundet med systemisk eksponering for lenacapavir ved nogen dosis.

Hos rotter og kaniner var der ingen toksikologisk signifikante virkninger på de udviklingsrelaterede endepunkter hos afkommet fra moderdyr, der havde fået lenacapavir i drægtighedsperioden.

Hos rotter var der ingen virkning på hanners eller hunners fertilitet ved lenacapavireksponering op til 9 (handyr) og 6 (hundyr) gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter og kaniner var der ingen virkning på embryoføtal udvikling ved eksponering på hhv. 20 og 159 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter var der ingen virkning på præ- og postnatal udvikling ved eksponering på op til 6 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Macrogol (E1521)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen anvendes med det samme, når den først er trukket op i sprøjterne. Kemisk og fysisk stabilitet i brug er blevet påvist i 4 timer ved 25 °C uden for pakningen.

Hvis ikke det anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yeytuo injektion er pakket i et doseringssæt indeholdende:

- 2 klare hætteglas af glas, hvert med 1,5 ml injektionsvæske, opløsning. Hætteglassene er forseglet med en butylgummilukning og aluminiumsoverforsegling med afrivningshætte.
- 2 optrækskanyler (18-gauge, 40 mm), 2 engangssprøjter og 2 sikkerhedskanyler til subkutan injektion (22-gauge, 13 mm).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anvend aseptisk teknik. Inspicer opløsningen i hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Yeytuo injektion er en gul til brunlig opløsning. Anvend ikke Yeytuo injektion, hvis opløsningen er misfarvet eller indeholder partikler. Når opløsningen er optrukket fra hætteglassene, skal de subkutane injektioner administreres snarest muligt. Injektionssættets bestanddele er udelukkende til engangsbrug. 18-gauge kanyler er kun til optrækning. To 1,5 ml injektioner er påkrævet til en hel dosis.

Udførlige anvisninger til brug og håndtering af Yeytuo injektion findes i indlægssedlen (se brugsanvisningen).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1976/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder lenacapavirnatrium svarende til 300 mg lenacapavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Beige, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 10 mm x 21 mm, præget med "GSI" på den ene side og "62L" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Yeytuo tablet er indiceret i kombination med god praksis for sikker sex til *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) for at nedsætte risikoen for seksuelt overført HIV-1-infektion hos voksne og unge med øget risiko for at få HIV-1 og som vejer mindst 35 kg til:

- oral støddosis
 - oral overgangsbehandling
- (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Yeytuo skal ordineres af en læge med erfaring i håndtering af forebyggelse af HIV.

Alle personer skal screenes for HIV-1 inden påbegyndelse af lenacapavir og yderligere på klinisk indikation (se pkt. 4.3 og 4.4). En kombineret antigen/antistoftest og en HIV-RNA-baseret test skal være negativ. Ordinerende læger rådes til at udføre begge test, selvom resultatet af den HIV-RNA-baserede test foreligger efter påbegyndelse af behandling med lenacapavir. Hvis en kombineret teststrategi med begge test ikke er tilgængelig, skal test udføres i henhold til de lokale retningslinjer.

Inden påbegyndelse af behandling med Yeytuo skal sundhedspersoner identificere personer, for hvem den obligatoriske doseringsplan med indledende dosering og kontinuerlige injektioner hver 6. måned er hensigtsmæssig, og fortælle dem om vigtigheden af at overholde de planlagte doseringsbesøg (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringsplanen hos voksne og unge, der vejer mindst 35 kg, består af en obligatorisk indledende dosering (subkutane injektioner og orale tabletter) (tabel 1) efterfulgt af kontinuerlig dosering hver 6. måned (subkutane injektioner).

Opstart

På dag 1 er den obligatoriske dosis 927 mg lenacapavir administreret ved subkutan injektion og 600 mg taget oralt. På dag 2 er den obligatoriske dosis 600 mg taget oralt.

Tabel 1: Doseringsplan for påbegyndelse af behandling med lenacapavir

Tidspunkt	
Dosis af lenacapavir: Indledende^a	
Dag 1	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)

a Den komplette indledende doseringsplan bestående af subkutane injektioner og orale tabletter er obligatorisk. Effekten af lenacapavir er kun fastslået med denne doseringsplan.

b To injektioner med den anden injektion mindst 5 centimeter fra den første injektion (se Administration i produktresuméet for Yeytuo injektionsvæske, opløsning).

Glemte startdosis

Hvis den orale startdosis på dag 1 eller dag 2 (600 mg) glemmes, skal den tages hurtigst muligt.

Doserne for dag 1 og dag 2 må ikke tages på samme dag.

Forventede forsinkede injektioner

Hvis den planlagte 6-måneders injektion i perioden med kontinuerlig dosering forventes at blive forsinket med mere end 2 uger, kan lenacapavir tabletter bruges til oral overgangsbehandling midlertidigt (i op til 6 måneder ved behov), indtil injektionerne genoptages. Oral overgangsbehandling skal påbegyndes inden for 26-28 uger fra sidste injektion. Doseringsplanen er 300 mg (1 tablet) taget oralt én gang hver 7. dag. Genoptag de kontinuerlige injektioner inden for 7 dage efter den sidste orale dosis.

Opkastning

Hvis personen kaster op inden for 3 timer efter at have taget en oral dosis lenacapavir, skal der tages yderligere en oral dosis. Hvis personen kaster op mere end 3 timer efter at have taget en oral dosis lenacapavir, er der ikke nogen grund til at tage yderligere en oral dosis lenacapavir, og det planlagte doseringsregime skal fortsætte.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos ældre personer. Der findes kun begrænsede data om brugen af lenacapavir hos personer over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos personer med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] $\geq$ 15 ml/min). Lenacapavir er ikke blevet undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min eller som får nyresubstitutionsterapi) (se pkt. 5.2). Lenacapavir skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse personer.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig hos personer med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Lenacapavir er ikke blevet undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2). Lenacapavir skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse personer.

Pædiatrisk population

Lenacapavirs sikkerhed og virkning hos børn og unge, der vejer under 35 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Lenacapavir tabletter skal tages oralt med eller uden mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses, da virkningen på lenacapavirs absorption ikke er undersøgt. For personer, som ikke kan sluge tabletten hel, kan den deles i to, hvorefter begge halvdele tages én efter én, så den fulde dosis tages med det samme.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug til personer med ukendt HIV-1-status (se pkt. 4.4).

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 såsom:

- antimykobakterielle midler: Rifampicin
- antikonvulsiva: Carbamazepin, phenytoin
- naturlægemidler: Perikon (*hypericum perforatum*)

(Se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forebyggelsesstrategi

Yeytuo må kun bruges til at forebygge HIV-1-smitte hos personer, som vides at være HIV-negative. HIV-1-negativ status skal bekræftes inden påbegyndelse af behandling med lenacapavir og derudover på klinisk indikation hos personer, der får lenacapavir.

Ved mistanke om nylig (<1 måned) eksponering for HIV-1 eller ved tilstedeværelse af kliniske symptomer svarende til akut HIV-1-infektion skal HIV-1-status genbekræftes.

Yeytuo skal bruges til at forebygge HIV-1-smitte som en del af en strategi om at reducere risikoen for seksuelt overførte infektioner (STI'er). Personer, for hvem den obligatoriske doseringsplan med indledende dosering og kontinuerlige injektioner hver 6. måned er hensigtsmæssig, skal identificeres. Manglende overholdelse af den obligatoriske doseringsplan med indledende og kontinuerlig dosering (se pkt. 4.2) kan medføre smitte med HIV-1. Personerne skal rådgives og støttes med hensyn til overholdelse af administrationsplanen for lenacapavir, brug af andre metoder til at forebygge STI'er og vigtigheden af at teste for HIV-1 og andre STI'er.

Gennemsnitlige koncentrationer af lenacapavir i plasma forbundet med signifikant antiviral aktivitet blev nået på dag 2 i den påkrævede indledende dosering og blev opretholdt gennem doseringsintervallet på 26 uger (se pkt. 5.2). Det nøjagtige tidspunkt fra indledning af HIV-1 PrEP med lenacapavir til maksimal beskyttelse mod HIV-1-infektion kendes ikke.

Risiko for resistens

Lenacapavir er ikke nødvendigvis altid effektivt til forebyggelse af HIV-1-infektion (se pkt. 5.1). Der er risiko for at udvikle resistens over for lenacapavir ved smitte med HIV-1 enten før eller under behandling med Yeytuo eller efter seponering af Yeytuo. For at minimere risikoen er det afgørende at bekræfte HIV-1-negativ status før hver efterfølgende injektion og derudover på klinisk indikation. Yeytuo udgør ikke i sig selv et komplet regime til HIV-1-behandling, og der er opstået mutationer hos visse personer med ikke-detekteret HIV-1-infektion, som kun fik Yeytuo. Personer, som har fået konstateret HIV-1, skal straks påbegynde et komplet HIV-1-behandlingsregime for at reducere risikoen for udvikling af resistens.

Samtidig administration af andre lægemidler

Samtidig administration med lægemidler, der er moderate induktorer af CYP3A og P-gp frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med lægemidler, der sammen er stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 signalveje), frarådes (se pkt. 4.5).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lenacapavirs farmakokinetik

Lenacapavir er et substrat for CYP3A, P-gp og UGT1A1. Stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 kan i væsentlig grad reducere plasmakoncentrationer af lenacapavir, hvilket kan medføre nedsat effekt af lenacapavir. Samtidig administration af lenacapavir med stærke induktorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Moderate induktorer af CYP3A og P-gp kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lenacapavir. Samtidig administration af lenacapavir og moderate induktorer af CYP3A og P-gp anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 sammen (dvs. alle 3 signalveje) kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir betydeligt. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.4).

Stærke CYP3A4-inhibitorer alene eller stærke inhibitorer af CYP3A4 og P-gp sammen medfører ikke en klinisk relevant stigning i eksponeringen for lenacapavir.

Lenacapavirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lenacapavir er en moderat inhibitor af CYP3A og en P-gp-inhibitor. Der skal udvises forsigtighed, hvis lenacapavir administreres samtidig med et følsomt CYP3A- og/eller P-gp-substrat med et snævert terapeutisk indeks. Lenacapavir er ikke en klinisk relevant inhibitor af BCRP og er ikke inhibitor af OATP.

Kliniske lægemiddelinteraktionsdata, hvor lenacapavir er den påvirkede part, stammer fra studier med oral lenacapavir. Der foreligger ingen kliniske lægemiddelinteraktionsdata for subkutan lenacapavir.

Tabel 2: Interaktioner mellem Yeytuo og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med lenacapavir
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg én gang dagligt) (stærk induktor af CYP3A og en induktor af P-gp og UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.4).
Rifabutin Rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af rifabutin eller rifapentin kan øge plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med lenacapavir
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Samtidig administration af carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin og lenacapavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva bør overvejes.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af perikon kan nedsætte plasmakoncentrationen af lenacapavir.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIRETROVIRALE STOFFER		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp).	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administration af lenacapavir og stærke inhibitorer af CYP3A, P-gp og UGT1A1 frarådes (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg én gang dagligt) (moderat induktor af CYP3A og en induktor af P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg én gang dagligt) (stærk inhibitor af CYP3A og inhibitor af UGT1A1 og P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofovirafafenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat af P-gp)	Tenofovirafafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Dosisjustering af tenofovirafafenamid er ikke nødvendig.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med lenacapavir.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med lenacapavir
FOSFODIESTERASE-5-(PDE-5)-INHIBITORER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt. PDE-5-inhibitorers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Brug af PDE-5-inhibitorer til pulmonal arteriel hypertension: Samtidig administration med tadalafil frarådes. Brug af PDE-5-inhibitorer til erektil dysfunktion: Sildenafil: En startdosis på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mere end 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: - Til brug efter behov: Ikke mere end 10 mg hver 72. time - Til brug en gang dagligt: Dosis må ikke overstige 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDER (systemiske)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interaktion er ikke undersøgt. Kortikosteroiders plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir. Plasmakoncentrationen af lenacapavir kan falde ved samtidig administration af systemisk dexametason.	Samtidig administration af lenacapavir med kortikosteroider, hvis eksponering øges væsentligt af CYP3A-inhibitorer, kan øge risikoen for Cushings syndrom og binyresuppression. Begynd med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres. Forsigtighed er påkrævet, når systemisk dexamethason administreres samtidig med lenacapavir, især ved langvarig brug. Alternative kortikosteroider bør overvejes.
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITORER		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Begynd lovastatin og simvastatin med den laveste startdosis og titrer forsigtigt, mens sikkerheden monitoreres (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Dosisjustering af atorvastatin er ikke nødvendig.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg enkeltdosis; samtidig eller 3 dage efter lenacapavir) (Substrat af OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af pitavastatin og rosuvastatin er ikke nødvendig.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg enkeltdosis) (substrat af BCRP og OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion er ikke undersøgt. Digoxins plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	Forsigtighed er påkrævet, og monitorering af digoxins behandlingskoncentration anbefales.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med lenacapavir
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdosis; oral; samtidig administration) (substrat af CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsigtighed er påkrævet, når midazolam eller triazolam administreres samtidig med lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdosis; oral; 1 dag efter lenacapavir) (substrat af CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion er ikke undersøgt. Triazolams plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt. DOAK'ers plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	På grund af den potentielle blødningsrisiko kan justering af DOAK være nødvendig. Se produktresuméet for det pågældende DOAK for yderligere oplysninger om anvendelse i kombination med moderate CYP3A-inhibitorer og/eller P-gp-inhibitorer.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg to gange dagligt/200 mg to gange dagligt) (stærk CYP3A-inhibitor)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af lenacapavir er ikke nødvendig.
Itraconazol Ketoconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Lenacapavirs plasmakoncentration kan være øget når administreret samtidig med itraconazol eller ketoconazol.	
H2-RECEPTOR ANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang dagligt, 2 timer før lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Dosisjustering af famotidin er ikke nødvendig.
ORALE ELLER LANGTIDSVIRKENDE KONTRACEPTIVA		
Langtidsvirkende kontrceptiva: Medroxyprogesteronacetate Etonogestrel Norethisteronenanthat	De observerede data tyder ikke på klinisk relevante ændringer i eksponeringen for langtidsvirkende kontrceptiva.	Dosisjustering af orale eller langtidsvirkende kontrceptiva er ikke nødvendig.
Orale kontrceptiva: Ethinylestradiol Progestiner	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af orale kontrceptiva kan stige ved samtidig administration af lenacapavir.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på koncentrationen. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max}	Anbefaling vedr. samtidig administration med lenacapavir
KØNSBEKRÆFTENDE HORMONER (feminisering eller maskulinisering)		
Østradiol Testosteron	De observerede data tyder ikke på klinisk relevante ændringer i eksponeringen for østradiol og testosteron.	Dosisjustering af disse kønsbekræftende hormoner er ikke nødvendig.
Antiandrogener Progestogen	Interaktion er ikke undersøgt. Disse lægemidlers plasmakoncentrationer kan være øget når administreret samtidig med lenacapavir.	

- a Fastende.
- b Dette forsøg blev udført med lenacapavir 300 mg enkeltdosis administreret oralt.
- c Efter indtagelse af mad.
- d Disse antiretroviral lægemidler er prober for de nævnte enzymer/transportere og må ikke administreres samtidig med lenacapavir til PrEP.
- e Dette forsøg blev udført med lenacapavir 600 mg enkeltdosis efter et støddosisregime på 600 mg to gange dagligt i 2 dage. Enkelte 600 mg doser lenacapavir blev administreret oralt med hvert lægemiddel, der blev administreret samtidig.
- f Tenofovirafafenamid konverteres til tenofovir *in vivo*.
- g Vigtig aktiv metabolit af midazolam.
- h Dette forsøg blev udført med voriconazol 400 mg støddosis to gange dagligt i en dag, efterfulgt af 200 mg vedligeholdelsesdosis to gange dagligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Reproduktionsdygtige personer

Hvis er person planlægger en graviditet, skal fordelene og risiciene ved at påbegynde eller fortsætte med Yeytuo under graviditeten drøftes.

Graviditet

Der er begrænsede data (130 fødselsudfald) fra anvendelse af lenacapavir til gravide kvinder. Forekomsten af negative graviditetsudfald hos deltagere, som fik Yeytuo, var den samme som den rapporterede forekomst i baggrundspopulationen.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Yeytuo kan overvejes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Lenacapavir er til stede i human mælk. Lenacapavir blev påvist ved lave koncentrationer hos spædbørn, som blev ammet af personer, der blev gravide under behandling med Yeytuo (se pkt. 5.2). Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af lenacapavir på nyfødte/spædbørn.

Yeytuo kan overvejes under amning, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for barnet.

Fertilitet

Der er ingen data om lenacapavirs virkning på den mandlige eller kvindelige fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen virkninger af lenacapavir på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Yeytuo forventes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der blev ikke identificeret nogen bivirkninger af lenacapavir tages oralt hos voksne eller unge i PURPOSE 1 og PURPOSE 2.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal personen monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger. Behandling af overdosering med Yeytuo består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af personens kliniske status. Da lenacapavir er meget proteinbundet, er det usandsynligt, at det bliver fjernet af dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31.

Virkningsmekanisme

Lenacapavir er en selektiv flertrinsinhibitor af HIV-1-kapsidfunktionen, der direkte binder til berøringsfladen mellem kapsidprotein (CA)-underenheder. Lenacapavir er inhibitor af HIV-1-replikation ved at forstyrre flere forskellige stadier af virussens livscyklus, herunder kapsidmedieret optagelse i kernen af HIV-1 proviralt DNA (ved at blokere nukleare importproteiners binding til kapsid), virussamling og -frigivelse (ved at forstyrre gag-/gag-pol-funktionen, hvilket reducerer produktionen af CA-underenheder) og kapsidkernedannelse (ved at forstyrre raten af kapsid-underenhedsassociation, hvilket fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af lenacapavir mod laboratorie- og kliniske isolater af HIV-1 blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofagceller og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀ og selektivitets- (CC₅₀/EC₅₀) værdierne var i intervallet fra hhv. 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000 for vildtype (WT) HIV-1-virus. Den proteinjusterede EC₉₅ af lenacapavir over for vildtype HIV-1-virus var 4 nM (3,87 ng pr. ml) i MT-4 T-cellelinjen.

Lenacapavir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle HIV-1-grupper (M, N, O), herunder undertype A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir var 15 til 25 gange mindre aktiv mod HIV-2-isolater i forhold til HIV-1.

Resistens

I cellekultur

HIV-1-varianter med reduceret følsomhed over for lenacapavir er blevet udvalgt i cellekultur. In vitro-resistensudvælgelse med lenacapavir identificerede 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i dobbeltkombination. Fænotypisk følsomhed over for lenacapavir blev reduceret 4 til > 3.226 gange i forhold til WT-virus.

I kliniske forsøg

Der var 2 incidente infektioner (infektioner der forekom efter påbegyndelse af behandling med lenacapavir for HIV-1 PrEP) blandt deltagere i lenacapavir-gruppen i PURPOSE 1-forsøget. Begge infektioner forekom efter tidspunktet for den primære analyse. Genotypebestemmelse af virus hos en af deltagerne afslørede ingen kapsidsubstitutioner forbundet med lenacapavir-resistens. Den anden deltager havde viral loads, der var for lave til genotypebestemmelse.

Der var 3 incidente infektioner blandt deltagere i lenacapavir-gruppen i PURPOSE 2-forsøget. En af infektionerne forekom efter tidspunktet for den primære analyse. Substitutioner forbundet med lenacapavir-resistens blev påvist i virusser fra 3 deltagere, 2 med N74D og 1 med Q67H/K70R.

Krydsresistens

Lenacapavirs *in vitro* antivirale aktivitet blev bestemt overfor et bredt spektrum af HIV-1 målrettede mutanter og patientafledte HIV-1-isolater med resistens over for 4 hovedklasser af antiretrovirale lægemidler (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; n = 58) samt over for vira, der er resistente over for modningsinhibitorer (n = 32), og over for vira, der er resistente over for indgangsinhibitor-klassen (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse data indikerer, at lenacapavir forbliver fuldt aktiv mod alle testede varianter og dermed ikke udviser en overlappende resistensprofil. Lenacapavirs antivirale aktivitet i patientisolater var desuden upåvirket af naturligt forekommende gag-polymorfiers tilstedeværelse.

Virkning på elektrokardiogram

I et grundigt parallel design QT/QTc-studie havde lenacapavir ingen klinisk relevant virkning på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutisk eksponering for lenacapavir (16 gange højere end den terapeutiske eksponering for lenacapavir) var den forventede gennemsnitlige (øvre 90 % konfidensinterval) stigning i QTcF-interval 2,6 (4,8) msek, og der var ingen forbindelse (p = 0,36) mellem observerede lenacapavir-plasmakoncentrationer og ændring i QTcF.

Kliniske data

Effekten af og sikkerheden ved lenacapavir med hensyn til at forebygge smitte med HIV-1 blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, aktivt-kontrollerede, multinationale forsøg (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Dette forsøg blev udført hos seksuelt aktive ciskønnede kvinder. Deltagere blev randomiseret til at få lenacapavir i henhold til den anbefalede doseringsplan (se tabel 1, pkt. 4.2 i produktresuméet for Yeytuo injektionsvæske, opløsning; n = 2.134), emtricitabin/tenofovirafenamid (FTC/TAF) én gang dagligt (n = 2.136) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) én gang dagligt (n = 1.068) i forholdet 2:2:1.

Den mediane alder for deltagerne var 21 år (interval 16-26), og 99,9 % var sorte. Baselinekarakteristika for de randomiserede deltagere var de samme som for den screenede population.

Effekten af lenacapavir blev fastslået ved at sammenligne HIV-1-incidensen i lenacapavir-gruppen med HIV-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidente HIV-1-infektioner blev observeret hos ingen (0 %) af deltagerne i lenacapavir-gruppen sammenlignet med 16 (1,5 %) deltagere i FTC/TDF-

gruppen. Lenacapavir viste superioritet med et 100 % fald i risikoen for HIV-1-smitte i forhold til FTC/TDF (tabel 3).

Tabel 3: Samlede udfald af HIV-1-infektion i PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2.134	FTC/TDF n = 1.068	Rate Ratio (95 % CI)
Personår	1.939	949	–
HIV-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000, 0,101) p < 0,0001

CI = konfidensinterval

PURPOSE 2

Dette forsøg blev udført hos seksuelt aktive ciskønnede mænd, transkønnede kvinder, transkønnede mænd og nonbinære personer. Deltagerne blev randomiseret til lenacapavir i henhold til den anbefalede doseringsplan (se tabel 1, pkt. 4.2 i produktresuméet for Yeytuo injektionsvæske, opløsning; n = 2.179) eller FTC/TDF én gang dagligt (n = 1.086) i forholdet 2:1.

Den mediane alder for deltagere var 29 år (interval 17-74), 33 % var kaukasiere, 27 % var sorte, 13 % var asiater, 63 % var latinamerikanske, 22 % identificerede sig om kønsdiverse (transkønnede kvinder, transkønnede mænd og nonbinære personer), og 1 % var over 65 år. Baselinekarakteristika for de randomiserede deltagere var de samme som for den screenede population.

Effekten af lenacapavir blev fastslået ved at sammenligne HIV-1-incidensen i lenacapavir-gruppen med HIV-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidente HIV-1-infektioner blev observeret hos 2 (0,1 %) af deltagere i lenacapavir-gruppen sammenlignet med 9 (0,8 %) deltagere i FTC/TDF-gruppen. Lenacapavir viste superioritet med et 89 % fald i forhold til FTC/TDF (tabel 4). HIV-1-infektioner hos de to deltagere, der fik Lenacapavir, blev diagnosticeret ved hjælp af standard serologisk HIV-testning.

Tabel 4: Samlede udfald af HIV-1-infektion i PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Rate Ratio (95 % CI)
Personår	1.938	967	–
HIV-1-infektioner (incidensrate pr. 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) p = 0,00245

CI = konfidensinterval

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med lenacapavir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af HIV-1 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Subkutan administration

Absolut biotilgængelighed af lenacapavir efter subkutan administration var 91 % baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Subkutan administreret lenacapavir danner et lægemiddeldepot, hvorved lenacapavir frigives langsomt fra administrationsstedet med peak-plasmakoncentrationer 84 dage efter dosering.

Oral administration

Lenacapavir absorberes efter oral administration, hvor peak-plasmakoncentrationer forekommer ca. 4 timer efter administration af lenacapavir. Absolut biotilgængelighed efter oral administration af lenacapavir er lav baseret på populationsfarmakokinetisk analyse (ca. 4 til 7 %). Lenacapavir er substrat for P-gp.

Lenacapavir AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ var sammenlignelige efter administration af et måltid med lavt fedtindhold (~400 kcal, 25 % fedt) eller højt fedtindhold (~1.000 kcal, 50 % fedt) i forhold til fastende tilstand. Oral lenacapavir kan administreres uden hensyn til fødeindtagelse.

Farmakokinetiske parametre

Estimer af populationsfarmakokinetiske parametre for lenacapavir efter oral og subkutan administration hos voksne og unge (med en vægt på mindst 35 kg) deltagere er vist i tabel 5. Lignende eksponeringer opnås, når lenacapavir administreres subkutant i maven eller lårene.

Tabel 5: Farmakokinetiske parametre for lenacapavir efter oral og subkutan administration hos voksne og unge deltagere, der får Yeytuo

Parameter gennemsnit (% CV) ^{a,b}	Dag 1 til slutningen på uge 26	Steady-state
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 = Variationskoefficient

a Simuleret eksponering med populations-PK-analyse.

b Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af lenacapavir nåede hæmmende kvotient 4 (IQ4; 4 gange større end *in vitro* proteinjusteret 95 % effektiv koncentration) og var forbundet med signifikant antiviral aktivitet på dag 2 af den obligatoriske indledende dosering og blev opretholdt over IQ4 i hele doseringsintervallet på 26 uger.

Fordeling

Lenacapavirs fordelingsvolumen ved steady-state var 1.657 liter baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Lenacapavir binder sig stærkt til plasmaproteiner (99,8 %).

Biotransformation

Efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket lenacapavir hos raske deltagere blev 76 % af den samlede radioaktivitet genvundet i fæces og < 1 % i urin. Uændret lenacapavir var den dominerende del i plasma (69 %) og fæces (33 %). Metabolisme spillede en mindre rolle i lenacapavirs elimination. Lenacapavir blev metaboliseret via oxidation, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidation, heksosekonjugation, pentosekonjugation og glutathionkonjugation, primært via CYP3A og UGT1A1. Ingen enkelt cirkulerende metabolit tegnede sig for > 10 % af lægemiddelrelateret plasmaeksponering.

Elimination

Den mediane halveringstid efter oral og subkutan administration var i intervallet fra hhv. 10 til 12 dage og 8 til 12 uger. Systemisk clearance af lenacapavir 3,4 l/t baseret på populationsfarmakokinetisk analyse.

Linearitet/non-linearitet

Lenacapavirs enkeltdosis-farmakokinetik efter oral administration er non-linear og mindre end dosisproportional i dosisområdet 50 til 1.800 mg.

Lenacapavirs enkeltdosis-farmakokinetik efter subkutan injektion (309 mg/ml) er dosisproportional i dosisområdet 309 til 927 mg.

Andre særlige populationer

Alder, køn, kønsidentitet, race, etnicitet og vægt

Populationsfarmakokinetisk analyse ved hjælp af data fra forsøg med voksne, herunder et begrænset antal ældre deltagere ($n = 19$; ≥ 65 til 78 år), og unge med en vægt på mindst 35 kg identificerede ikke nogen klinisk relevante forskelle i eksponering for lenacapavir som følge af alder, køn tildelt ved fødsel, kønsidentitet, race, etnicitet eller vægt.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret fase 1-forsøg med deltagere, der havde moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Lenacapavirs gennemsnitlige eksponering (total og ubunden) var 1,47 til 2,84 gange og 2,61 til 5,03 gange højere for hhv. AUC_{inf} og C_{max} hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med deltagere med normal leverfunktion. Denne stigning anses dog ikke som klinisk relevant baseret på lenacapavirs eksponeringsrespons. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af en enkelt 300 mg oral dosis lenacapavir blev evalueret i et dedikeret studie hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minut). Lenacapavir-eksponering øgedes (hhv. 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med deltagere med normal nyrefunktion, men stigningen blev ikke anset for klinisk relevant. Farmakokinetikken for lenacapavir blev ikke undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet, herunder dem i dialyse (se pkt. 4.2). Da lenacapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, forventes dialyse ikke at ændre eksponering over for lenacapavir.

Graviditet

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i eksponeringen for lenacapavir under graviditet og efter fødslen sammenlignet med eksponeringen for lenacapavir hos ikke-gravide deltagere.

Amning

Forholdet mellem den mediane (Q1, Q3) koncentration af lenacapavir i brystmælk og i morens plasma hos deltagere ($n = 102$ matchede par), som fik Yeytuo, var 0,52 (0,38, 0,77). Den mediane (Q1, Q3) plasmakoncentration hos spædbørn ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) sammenlignet med en median (Q1, Q3) matchet plasmakoncentration hos moren ($n = 96$) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Det mediane (Q1, Q3) spædbarn/mor-plasmakoncentrationsforhold for lenacapavir hos spædbørn ($n = 98$ matchede par), som blev ammet af deltagere, der fik Yeytuo, var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Lenacapavir var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-analyser.

Lenacapavir var ikke karcinogent i et 6-måneders studie med gensplejsede rasH2-mus med doser op til 300 mg/kg/dosis en gang hver 13. uge, hvilket resulterede i eksponeringer, der var cirka 88 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter var der lenacapavirbehandlingsinducerede subkutane, primære sarkomer forbundet med tilstedeværende fibrose og inflammation ved injektionsstedet hos

dyr ved administration af 927 mg/kg/dosis hver 13. uge. 11/110 dyr havde sarkomer ved den høje dosis, hvor hvert dyr havde op til 16 injektionssteder – svarende til en forekomst på <1 % af de samlede injektionssteder på dyr ved den høje dosis. Lægemiddelkoncentrationer i injektionsdepotstederne er svære at fastlægge, men systemisk svarer en dosis på 927 mg/kg til 44 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Ved niveauet uden observerbare negative effekter (NOAEL) svarer 309 mg/kg/dosis til 25 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Rotter er tilbøjelige til at danne sarkom på det subkutane injektionssted, men en klinisk relevans kan ikke udelukkes i betragtning af den lange lægemiddeldepotvarighed hos mennesker, Der var ingen neoplasmer forbundet med systemisk eksponering for lenacapavir ved nogen dosis.

Hos rotter og kaniner var der ingen toksikologisk signifikante virkninger på de udviklingsrelaterede endepunkter hos afkommet fra moderdyr, der havde fået lenacapavir i drægtighedsperioden.

Hos rotter var der ingen virkning på hanners eller hunners fertilitet ved lenacapavireksponering op til 9 (handyr) og 6 (hundyr) gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter og kaniner var der ingen virkning på embryoføtal udvikling ved eksponering på hhv. 20 og 159 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker. Hos rotter var der ingen virkning på præ- og postnatal udvikling ved eksponering på op til 6 gange eksponeringen hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosenatrium (E468)
Copovidon
Magnesiumstearat (E572)
Poloxamer

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yeytuo tabletter er pakket i hvidt HDPE (polyethylen med høj densitet) glas indeholdende polyesterspiral og silicagel-tørremiddel. Hvert glas lukkes med et hvidt børnesikret skruelåg af polypropylen med kontinuerligt gevind og induktionsforsegling med aluminiumsbeklædning. Pakningsstørrelse på 4 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1976/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkeltdosishætteglas indeholder lenacapavirnatrium svarende til 463,5 mg lenacapavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Det indeholder også macrogol (E1521) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
2 enkeltdosishætteglas
2 optrækskanyler
2 sprøjter
2 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1976/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning
lenacapavir
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BRUGSANVISNINGSKORT KUN TIL SUNDHEDSPERSONER (INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

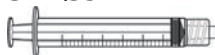
Kun til sundhedspersoner

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE

HÆTTEGLAS x 2



SPRØJTE x 2



18G, 40 mm OPTRÆKSKANYLE x 2



22G, 13 mm-INJEKTIONSKANYLE x 2



BEMÆRK: alle bestanddele er til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

OBS!

- **TO 1,5 ml injektioner** er påkrævet til en hel dosis
- 18G kanyler er **kun til optrækning**

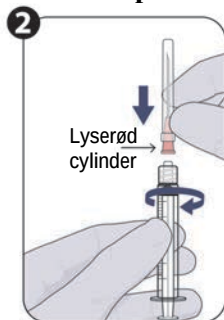
Sørg for, at:

- Hætteglasset og den klargjorte sprøjte indeholder en **gul-til-brunlig opløsning** uden **partikler**
- Indholdet **ikke er beskadiget**
- Produktet **ikke er udløbet**

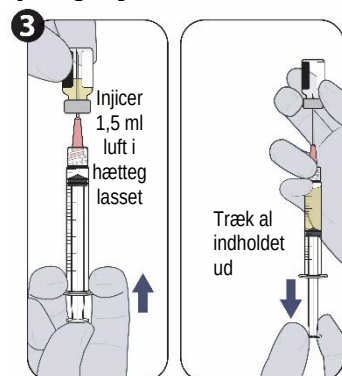
Klargør hætteglasset



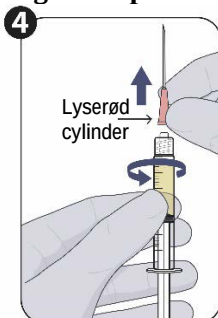
Sæt 18 G optrækskanylen på sprøjten



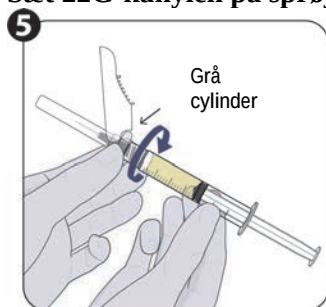
Fyld sprøjte



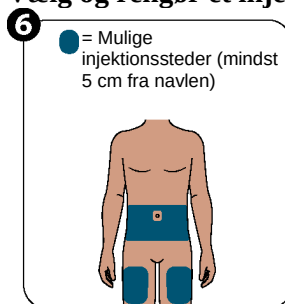
Tag 18G optrækskanylen af sprøjten



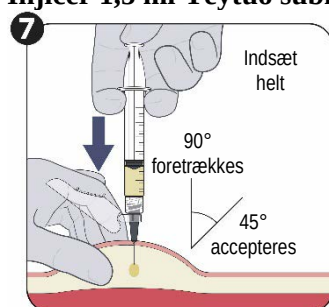
Sæt 22G-kanylen på sprøjten, fjern luftbobler og klargør til injektion af 1,5 ml



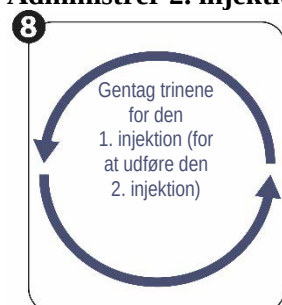
Vælg og rengør et injektionssted



Injicer 1,5 ml Yeytuo subkutant



Administrer 2. injektion



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ GLAS OG ÆSKE (FILMOVERTRUKKET TABLET)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 300 mg filmovertrukne tabletter
lenacapavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder lenacapavirnatrium svarende til 300 mg lenacapavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

4 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1976/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Yeytuo [Kun æske]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator [Kun æske]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN
[Kun karton]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning lenacapavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Yeytuo
3. Sådan skal du tage Yeytuo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Yeytuo indeholder det aktive stof lenacapavir. Dette er et langtidsvirkende antiretroviralt lægemiddel, der er kendt som en kapsidinhibitor. Lenacapavir, som er det aktive stof i Yeytuo, binder sig til proteiner i HIV-1-virussets ydre kappe og forstyrrer dermed dets evne til at formere sig og sprede sig.

Yeytuo anvendes til at hjælpe med at **forebygge HIV-1-infektion hos voksne og unge** med en vægt på mindst 35 kg, som har en øget risiko for at få HIV-1. Dette kaldes *pre-exposure prophylaxis (PrEP)*. Det skal bruges i kombination med sikker sex.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Yeytuo

Brug ikke Yeytuo

- hvis du er **allergisk** over for lenacapavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du **ikke ved, om du har HIV. Du skal blive testet** for at sikre, at du ikke allerede har HIV, før du begynder på behandlingen med Yeytuo. Yeytuo kan kun forebygge HIV, hvis du ikke allerede har det.
- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
 - **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
 - **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, **må du ikke få Yeytuo. Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken.**

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Du undgår ikke nødvendigvis at få HIV blot ved at tage Yeytuo. Træf yderligere foranstaltninger for at forhindre HIV, mens du får Yeytuo.**
 - Du skal altid dyrke sikker sex. Brug kondom for at undgå kontakt med sæd, skedeseekret eller blod.
 - Lad være med at dele eller genbruge kanyler eller andet udstyr til indsprøjtninger eller stoffer.
 - Bliv testet for andre seksuelt overførte infektioner, f.eks. syfilis og gonorré. Du kan nemmere få HIV-infektion, hvis du har en af disse infektioner.
- **Bliv testet for HIV**, når din læge eller sygeplejerske beder dig om det. Du skal blive testet, før du begynder på Yeytuo og før hver injektion for at sikre, at du forbliver HIV-negativ, mens du får dette lægemiddel.
- **Kom til alle dine besøg** for at få dine injektioner med Yeytuo til tiden. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du overvejer at stoppe med injektionerne. Hvis du stopper, kan det øge din risiko for at få HIV. Hvis du stopper eller glemmer dine planlagte injektioner, skal du muligvis tage anden medicin eller træffe forholdsregler for at nedsætte din risiko for at få HIV og muligvis udvikle viral resistens.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du tror, at du kan være blevet smittet med HIV. De vil muligvis foretage flere tests for at sikre, at du stadig ikke har HIV.
- Hvis du får en influenzalignende sygdom, kan det betyde, at du for nylig er blevet smittet med HIV. Tegn på en HIV-infektion kan være:
 - træthed
 - feber
 - ømme led eller muskler
 - hovedpine
 - opkastning eller diarré
 - udslæt
 - nattesved
 - hævede lymfekirtler på halsen eller i lysken.

→ **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en influenzalignende sygdom**, enten inden for en måned før du starter på Yeytuo eller når som helst, mens du tager Yeytuo.

Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har flere spørgsmål til, hvordan du undgår at få HIV.

- **Yeytuo til injektion er et langtidsvirkende lægemiddel**
Hvis du stopper med at få injektioner med Yeytuo, kan lenacapavir (det aktive stof i Yeytuo) forblive i kroppen i et år eller mere efter din sidste injektion, **men mængden i kroppen kan være for lav til at beskytte dig mod at få HIV.**
- **Reaktioner, hvor Yeytuo injiceres**

→ Der kan opstå en hård udfyldning eller knude på injektionsstedet. I nogle tilfælde har sådanne knuder været der i mere end et år, og i nogle tilfælde forsvinder de muligvis ikke. Hvis de ikke er forsvundet inden den næste injektion, skal du kontakte din læge. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til nogen personer, der vejer under 35 kg, da det ikke er blevet undersøgt hos disse personer.

Brug af andre lægemidler sammen med Yeytuo

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Yeytuo kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Dette kan forhindre, at Yeytuo eller andre lægemidler virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen eller sygeplejersken justerer din dosis eller kontrollerer dine blodtal.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Yeytuo:

- **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
- **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke få en injektion med Yeytuo. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken.**

Kontakt især lægen eller sygeplejersken, hvis du tager:

- lægemidler, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose, der indeholder:
 - rifabutin eller rifapentin
- krampestillende lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge anfald, som indeholder:
 - oxcarbazepin eller phenobarbital
- lægemidler til at behandle migræne, som indeholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- lægemidler til at behandle impotens og pulmonal hypertension, som indeholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- lægemidler til at behandle impotens, som indeholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kaldet "steroider") taget gennem munden eller givet som injektion, der anvendes til at behandle allergier, inflammatoriske tarmsygdomme samt andre sygdomme, der involverer betændelse i din krop, som indeholder:
 - dexamethason eller hydrocortison/cortison
- lægemidler til at sænke kolesterol, som indeholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika, der anvendes til at behandle hjerteproblemer, som indeholder:
 - digoxin
- lægemidler, der hjælper dig med at sove, som indeholder:
 - midazolam eller triazolam
- antikoagulantia, der anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, som indeholder:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager nogen af disse lægemidler**, eller hvis du begynder at tage nogen af disse lægemidler under behandlingen med Yeytuo. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte lægen eller sygeplejersken.

Yeytuo er et langtidsvirkende lægemiddel. Hvis du beslutter at stoppe med at tage Yeytuo, efter du har talt med lægen eller sygeplejersken, skal du vide, at små mængder lenacapavir kan forblive i din krop i mange måneder efter den sidste injektion. Nogle andre lægemidler kan være påvirket af små mængder lenacapavir i din krop, hvis du tager dem inden for 9 måneder efter den sidste injektion med Yeytuo. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds om, hvorvidt det er sikkert for dig at tage sådanne lægemidler, efter du stopper med Yeytuo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen eller sygeplejersken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yeytuo forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Yeytuo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Yeytuo

Du skal have en negativ HIV-test, før du begynder at få Yeytuo og før hver injektion.

Du skal tage tabletter via munden, og lægen eller sygeplejersken vil give dig injektioner under huden (subkutant), når du starter med Yeytuo. Herefter skal du have injektioner hver 6. måned.

Dag 1:

- **To tabletter** taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.
- **To injektioner** givet af lægen eller sygeplejersken. De to injektioner vil blive givet på samme tid mindst 5 centimeter fra hinanden og kan blive givet i maven eller låret.

Dag 2:

- **To tabletter** taget gennem munden, som ovenfor.

Hver 6. måned:

- **To injektioner** givet af lægen eller sygeplejersken, som ovenfor.

Hvis du har svært ved at sluge tabletten hel, kan du dele den i to. Tag begge halvdele af tabletten én efter én for at få den fulde dosis. Gem ikke den delte tablet.

Det er vigtigt, at du kommer til dine planlagte besøg hver 6. måned (26 uger) for at få dine injektioner med Yeytuo. Det vil fortsat hjælpe med at beskytte dig mod at få HIV.

- Planlæg dine besøg hos lægen eller sygeplejersken, så du er sikker på, at du vil få dine næste injektioner til tiden.
- Du skal have dine næste injektioner inden for 28 uger efter din sidste injektion.

Hvis du har fået for meget Yeytuo

Du vil få dette lægemiddel af lægen eller sygeplejersken, så det er usandsynligt, at du får for meget. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

Hvis du glemmer et besøg med injektion med Yeytuo

- Hvis du tror, at du ikke kan komme til et besøg for at få dine injektioner, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken snarest muligt for at tale om dine behandlingsmuligheder. Hvis du har brug for at udsætte et planlagt injektionsbesøg, har du mulighed for midlertidigt at tage Yeytuo tabletter i stedet.

- **Brug af Yeytuo tabletter hvis du har brug for at udsætte et injektionsbesøg**
 - **Tag én tablet via munden hver 7. dag, indtil du genoptager dine injektioner.**
Tabletter kan tages med eller uden mad.
 - Det er vigtigt at fortsætte med Yeytuo som anbefalet af lægen eller sygeplejersken.

Hvis du glemmer at tage tabletterne eller kaster tabletterne op, skal du læse indlægssedlen for Yeytuo tabletter for at få at vide, hvad du skal gøre.

Du må ikke stoppe med at få Yeytuo uden at tale med lægen eller sygeplejersken

Bliv ved med at få injektioner med Yeytuo, så længe lægen eller sygeplejersken anbefaler det. Stop ikke, medmindre lægen eller sygeplejersken råder dig til at gøre det. Hvis du glemmer injektioner eller tabletter med Yeytuo, øger det din risiko for at få HIV.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- **Reaktioner, hvor Yeytuo injiceres**
Symptomer kan omfatte:
 - en hård udfyldning eller knude, som er længere tid om at gå væk end andre reaktioner på injektionsstedet, eller som muligvis ikke går væk
 - smerter og ubehag
 - betændelsesreaktion såsom rødme, kløe og hævelse
 - åbent sår på huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yeytuo indeholder:

Aktivt stof: lenacapavir. Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 463,5 mg lenacapavir.

Øvrige indholdsstoffer:

Macrogol (E1521), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Yeytuo injektionsvæske (injektion), opløsning er en klar til brunlig opløsning uden synlige partikler. Yeytuo leveres i to hætteglas af glas, der hver indeholder 1,5 ml injektionsvæske, opløsning. Disse hætteglas leveres i et injektionssæt, der også indeholder 2 optrækskanyler (så lægen eller sygeplejersken kan trække Yeytuo op fra hætteglasset), 2 engangssprøjter og 2 injektionskanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:**Brugsanvisning - Yeytuo 464 mg injektionsvæske, opløsning**

Hver pakning indeholder

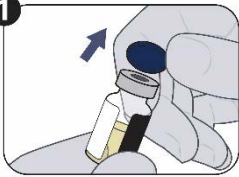
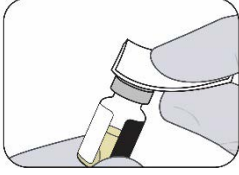
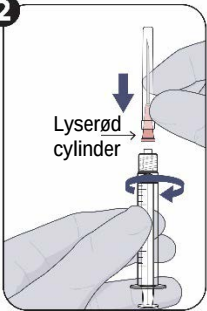
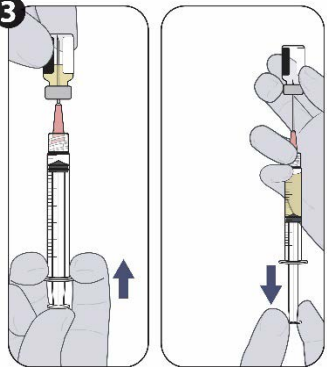
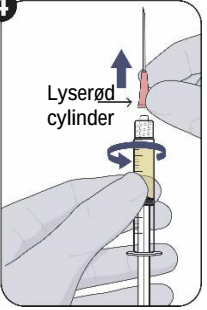
2 x hætteglas	
2 x sprøjter	
2 x 18G, 40 mm optrækskanyler	
2 x 22G, 13 mm injektionskanyler	

Alle bestanddele er til engangsbrug.

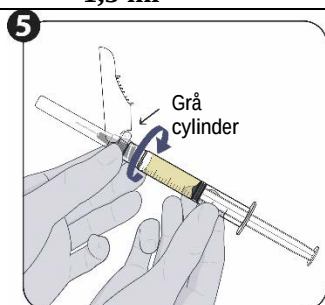
En hel dosis kræver **to 1,5 ml injektioner**. 18G kanyler er **kun til optrækning**.

Sørg for, at:

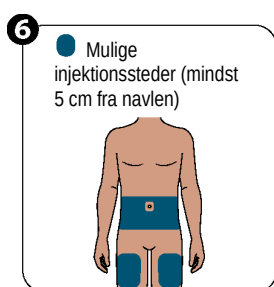
- Hætteglasset indeholder en **gul-til-brunlig opløsning uden partikler**
- Indholdet **ikke er beskadiget**
- Produktet **ikke er udløbet**

1. Klargør hætteglasset	
 	Tag hættten af.
	Rengør hætteglassets prop med en spritserviet.
2. Sæt 18 G optrækskanylen på sprøjten	
	
3. Fyld sprøjte	
	• Injicer 1,5 ml luft i hætteglasset. • Træk al indholdet ud.
4. Tag 18G optrækskanylen af sprøjten	
	

5. Sæt 22G injektionskanylen på sprøjten, fjern luftbobler og klargør til injektion af 1,5 ml

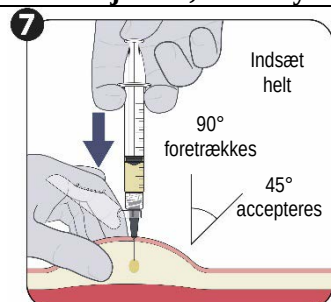


6. Vælg og rengør et injektionssted

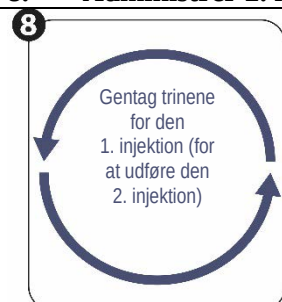


Mulige injektionssteder (mindst 5 cm fra navlen)

7. Injicer 1,5 ml Yeytuo subkutant



8. Administrer 2. injektion



Indlægsseddel: Information til patienten

Yeytuo 300 mg filmovertrukne tabletter lenacapavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Yeytuo
3. Sådan skal du tage Yeytuo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Yeytuo indeholder det aktive stof lenacapavir. Dette er et langtidsvirkende antiretroviralt lægemiddel, der er kendt som en kapsidinhibitor. Lenacapavir, som er det aktive stof i Yeytuo, binder sig til proteiner i HIV-1-virussets ydre kappe og forstyrrer dermed dets evne til at formere sig og sprede sig.

Yeytuo anvendes til at hjælpe med at **forebygge HIV-1-infektion hos voksne og unge** med en vægt på mindst 35 kg, som har en øget risiko for at få HIV-1. Dette kaldes *pre-exposure prophylaxis (PrEP)*. Det skal bruges i kombination med sikker sex.

Lægen vil fortælle dig, at du skal tage Yeytuo tabletterne, når du får injektioner med Yeytuo for første gang.

Hvis du får injektioner med Yeytuo, men planlægger at springe dine planlagte injektioner med Yeytuo over, kan du tage Yeytuo tabletter i stedet, indtil du igen kan få injektionerne (se punkt 3).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Yeytuo

Tag ikke Yeytuo

- hvis du er **allergisk** over for lenacapavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du **ikke ved, om du har HIV. Du skal blive testet** for at sikre, at du ikke allerede har HIV, før du begynder på behandlingen med Yeytuo. Yeytuo kan kun forebygge HIV, hvis du ikke allerede har det.
- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose

- **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
- **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, **må du ikke tage Yeytuo. Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken.**

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Du undgår ikke nødvendigvis at få HIV blot ved at tage Yeytuo. Træf yderligere foranstaltninger for at forhindre HIV, mens du får Yeytuo.**
 - Du skal altid dyrke sikker sex. Brug kondom for at undgå kontakt med sæd, skedeseekret eller blod.
 - Lad være med at dele eller genbruge kanyler eller andet udstyr til indsprøjtninger eller stoffer.
 - Bliv testet for andre seksuelt overførte infektioner, f.eks. syfilis og gonorré. Du kan nemmere få HIV-infektion, hvis du har en af disse infektioner.
 - **Bliv testet for HIV**, når din læge eller sygeplejerske beder dig om det. Du skal blive testet regelmæssigt for at sikre, at du forbliver HIV-negativ, mens du får dette lægemiddel.
 - **Kom til alle dine besøg** for at få dine injektioner med Yeytuo til tiden. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du overvejer at stoppe med injektionerne. Hvis du stopper, kan det øge din risiko for at få HIV. Hvis du stopper eller glemmer dine planlagte injektioner, skal du muligvis tage anden medicin eller træffe forholdsregler for at nedsætte din risiko for at få HIV og muligvis udvikle viral resistens.
 - **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du tror, at du kan være blevet smittet med HIV. De vil muligvis foretage flere tests for at sikre, at du stadig ikke har HIV.
 - Hvis du får en influenzalignende sygdom, kan det betyde, at du for nylig er blevet smittet med HIV. Tegn på en HIV-infektion kan være:
 - træthed
 - feber
 - ømme led eller muskler
 - hovedpine
 - opkastning eller diarré
 - udslæt
 - nattesved
 - hævede lymfekirtler på halsen eller i lysken.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en influenzalignende sygdom**, enten inden for en måned før du starter på Yeytuo eller når som helst, mens du tager Yeytuo.

Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har flere spørgsmål til, hvordan du undgår at få HIV.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til nogen personer, der vejer under 35 kg, da det ikke er blevet undersøgt hos disse personer.

Brug af andre lægemidler sammen med Yeytuo

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Yeytuo kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Dette kan forhindre, at Yeytuo eller andre lægemidler virker

korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen eller sygeplejersken justerer din dosis eller kontrollerer dine blodtal.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Yeytuo:

- **rifampicin**, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose
- **carbamazepin, phenytoin**, der anvendes til at forebygge anfald
- **perikon** (*hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke tage Yeytuo. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken.**

Kontakt især lægen eller sygeplejersken, hvis du tager:

- lægemidler, der anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose, der indeholder:
 - rifabutin eller rifapentin
- krampestillende lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge anfald, som indeholder:
 - oxcarbazepin eller phenobarbital
- lægemidler til at behandle migræne, som indeholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- lægemidler til at behandle impotens og pulmonal hypertension, som indeholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- lægemidler til at behandle impotens, som indeholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kaldet "steroider") taget gennem munden eller givet som injektion, der anvendes til at behandle allergier, inflammatoriske tarmsygdomme samt andre sygdomme, der involverer betændelse i din krop, som indeholder:
 - dexamethason eller hydrocortison/cortison
- lægemidler til at sænke kolesterol, som indeholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika, der anvendes til at behandle hjerteproblemer, som indeholder:
 - digoxin
- lægemidler, der hjælper dig med at sove, som indeholder:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia, der anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, som indeholder:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager nogen af disse lægemidler**, eller hvis du begynder at tage nogen af disse lægemidler under behandlingen med Yeytuo. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte lægen eller sygeplejersken.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen eller sygeplejersken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yeytuo forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Yeytuo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Yeytuo

Du skal have en negativ HIV-test, før du begynder at få Yeytuo og før hver injektion.

Du skal tage tabletter via munden, og lægen eller sygeplejersken vil give dig injektioner under huden (subkutan), når du starter med Yeytuo. Herefter skal du have injektioner hver 6. måned.

Dag 1:

- **To tabletter** taget gennem munden. De kan tages med eller uden mad.
- **To injektioner** givet af lægen eller sygeplejersken. De to injektioner vil blive givet på samme tid mindst 5 centimeter fra hinanden og kan blive givet i maven eller låret.

Dag 2:

- **To tabletter** taget gennem munden, som ovenfor.

Hver 6. måned:

- **To injektioner** givet af lægen eller sygeplejersken, som ovenfor.

Hvis du har svært ved at sluge tabletten hel, kan du dele den i to. Tag begge halvdele af tabletten én efter én for at få den fulde dosis. Gem ikke den delte tablet.

Det er vigtigt, at du kommer til dine planlagte besøg hver 6. måned (26 uger) for at få dine injektioner med Yeytuo. Det vil fortsat hjælpe med at beskytte dig mod at få HIV.

- Planlæg dine besøg hos lægen eller sygeplejersken, så du er sikker på, at du vil få dine næste injektioner til tiden.
- Du skal have dine næste injektioner inden for 28 uger efter din sidste injektion.

Hvis du har taget for meget Yeytuo

Kontakt straks lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet for råd og vejledning. Hvis du tager mere end den anbefalede dosis Yeytuo, er der større risiko for, at du får bivirkninger (se punkt 4, Bivirkninger).

Det er vigtigt, at du husker at tage hver dosis Yeytuo.

Hvis du glemmer at tage dine tabletter, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Hvis du kaster op inden for 3 timer, efter du tog Yeytuo tabletter, skal du straks kontakte lægen og tage endnu to tabletter. Hvis du kaster op mere end 3 timer, efter du har taget Yeytuo, skal du ikke tage flere tabletter før dine/din næste planlagte tablet(ter) eller injektion.

Hvis du glemmer et besøg med injektion med Yeytuo

- Hvis du tror, at du ikke kan komme til et besøg for at få dine injektioner, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken snarest muligt for at tale om dine behandlingsmuligheder. Hvis du har brug for at springe et planlagt injektionsbesøg over, har du mulighed for midlertidigt at tage Yeytuo tabletter i stedet.
- **Brug af Yeytuo tabletter hvis du bliver nødt til at springe et injektionsbesøg over**
 - **Tag én tablet via munden hver 7. dag, indtil du genoptager dine injektioner.** Tabletter kan tages med eller uden mad.

- Det er vigtigt at fortsætte med Yeytuo som anbefalet af lægen eller sygeplejersken.

Du må ikke stoppe med at tage Yeytuo uden at tale med lægen eller sygeplejersken.

Tag Yeytuo, så længe lægen anbefaler det. Stop ikke, medmindre lægen råder dig til at gøre det. Hvis du glemmer injektioner eller tabletter med Yeytuo, øger det din risiko for at få HIV.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og glassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yeytuo indeholder:

Aktivt stof: lenacapavir. Hver tablet indeholder lenacapavirnatium svarende til 300 mg lenacapavir.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), copovidon, magnesiumstearat (E572), poloxamer (se punkt 2, *Yeytuo indeholder natrium*).

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b), jernoxid, gul (E172), jernoxid, sort (E172), jernoxid, rød (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Yeytuo filmovertrukne tabletter er beige, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med "GSI" på den ene side og "62L" på den anden side. Yeytuo leveres i et glas med 4 tabletter. Hvert glas indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i glasset for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i en separat pakke og må ikke sluges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Irland

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

**KONKLUSIONER VEDRØRENDE ANMODNING OM
MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ET ÅR FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE
LÆGEMIDDELAGENTUR**

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringsbeskyttelse i et år**

CHMP gennemgik de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, jf. artikel 14, stk. 11, i forordning (EC) nr. 726/2004, og er af den opfattelse, at den nye terapeutiske indikation giver en væsentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende behandlinger. Dette er nærmere beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport.