

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 464 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 463,5 mg Lenacapavir in 1,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, gelbe bis braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Yeytuo-Injektionslösung ist in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) indiziert, um das Risiko einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko für eine HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Yeytuo sollte von medizinischem Fachpersonal verordnet werden, das über Erfahrungen mit der HIV-Prävention verfügt.

Jede Injektion sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Alle Personen müssen vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir, vor jeder weiteren Injektion und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, auf HIV-1 getestet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Ein kombinierter Antigen-Antikörpertest sowie ein HIV-RNA-basierter Test sollten negativ sein. Verordnern wird empfohlen, beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach Beginn der Behandlung mit Lenacapavir zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Yeytuo sollte das medizinische Fachpersonal Personen identifizieren, für die der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungsphase und die Erhaltungsphase mit Injektionen alle 6 Monate geeignet ist, und die Personen über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Behandlungstermine aufklären (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Der Dosierungsplan für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg besteht aus einer erforderlichen Einleitungsphase (subkutane Injektionen und Tabletten zum Einnehmen), gefolgt von einer Erhaltungsphase alle 6 Monate (subkutane Injektionen, siehe Tabelle 1).

Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Yeytuo-Tabletten).

Tabelle 1: Dosierungsplan für Lenacapavir: Einleitungs- und Erhaltungsdosis

Behandlungszeitpunkt	
Dosis von Lenacapavir: Einleitungsphase^a	
Tag 1	927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen ^b) 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)
Tag 2	600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)
Dosis von Lenacapavir: Erhaltungsphase	
Alle 6 Monate (26 Wochen) ^c +/- 2 Wochen	927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen ^b)

a Es ist der vollständige Dosierungsplan für die Einleitungsdosis, bestehend aus subkutanen Injektionen und Tabletten zum Einnehmen, erforderlich. Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde nur für diesen Dosierungsplan nachgewiesen.

b Zwei Injektionen, wobei die zweite Injektion mindestens 5 Zentimeter von der Stelle der ersten Injektion entfernt sein muss (siehe Art der Anwendung).

c Ab dem Datum der letzten Injektion.

Versäumte Dosis

Vorhersehbare verzögerte Injektionen

Wenn während der Erhaltungsphase vorhersehbar ist, dass die geplante 6-monatige Injektion erst mit einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen verabreicht werden kann, können zur oralen Überbrückung bis zur Wiederaufnahme der Injektionen vorübergehend Lenacapavir-Tabletten verwendet werden (bei Bedarf bis zu 6 Monate). Eine orale Überbrückung sollte innerhalb von 26 bis 28 Wochen nach der letzten Injektion begonnen werden. Das Dosierungsschema ist 300 mg (1 Tablette) zum Einnehmen alle 7 Tage. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte innerhalb von 7 Tagen nach der letzten oralen Dosis erfolgen (siehe Tabelle 1).

Versäumte Injektionen

Wenn während der Erhaltungsphase mehr als 28 Wochen seit der letzten Injektion vergangen sind und Lenacapavir-Tabletten nicht zur oralen Überbrückung eingenommen wurden, ist der Einleitungsdosierungsplan ab Tag 1 wieder aufzunehmen (siehe Tabelle 1).

Besondere Personengruppen

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei älteren Personen nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lenacapavir bei Personen ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei Personen mit einer leichten, mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 ml/min) nicht erforderlich. Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min oder unter Nierenersatztherapie) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Lenacapavir bei diesen Personen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei Personen mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht erforderlich. Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher sollte Lenacapavir bei diesen Personen mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenacapavir bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Lenacapavir-Injektionen dürfen von medizinischem Fachpersonal nur subkutan in das Abdomen oder den Oberschenkel (zwei Injektionen, wobei die zweite Injektion mindestens 5 Zentimeter von der Stelle der ersten Injektion entfernt sein muss) verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Lenacapavir-Injektionen dürfen NICHT intradermal verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung, siehe „Anleitung zur Anwendung“ in der Packungsbeilage. Die „Anleitung zur Anwendung“ liegt dem Injektionskit auch als Karte bei.

Nach der Injektion von Lenacapavir bildet sich ein subkutanes Wirkstoffdepot, aus dem Lenacapavir langsam an der Verabreichungsstelle freigesetzt wird. Bei manchen Personen kann sich dadurch ein Knötchen an der Injektionsstelle bilden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung bei Personen mit unbekanntem HIV-1-Status (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren wie z. B.:

- Antimykobakterielle Arzneimittel: Rifampicin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

(siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Präventionsstrategie

Yeytuo sollte nur zur Prävention einer HIV-1-Infektion bei Personen angewendet werden, die nachweislich HIV-negativ sind. Vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir sollte der negative HIV-1-Status bestätigt werden. Personen sollten vor jeder weiteren Injektion von Lenacapavir und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, erneut auf HIV-1 getestet werden.

Bei Verdacht auf eine kürzlich stattgefundene (< 1 Monat) HIV-1-Exposition oder bei klinischen Symptomen, die auf eine akute HIV-1-Infektion hindeuten, sollte der HIV-1-Status erneut bestätigt werden.

Yeytuo sollte zur Prävention von HIV-1-Infektionen als Teil einer Strategie zur Verringerung des Risikos sexuell übertragbarer Infektionen (STI) angewendet werden. Es sollten Personen identifiziert werden, für die der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungs- und Erhaltungsphase (Injektion alle 6 Monate) geeignet ist. Wenn der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungs- und Erhaltungsphase (siehe Abschnitt 4.2) nicht eingehalten wird, kann es zu einer HIV-1-Infektion kommen. Die betreffenden Personen sollten hinsichtlich der Einhaltung des Lenacapavir - Dosierungsplans, der Anwendung anderer Maßnahmen zur Vorbeugung von STI und der Bedeutung von Tests auf HIV-1 und andere STI beraten und unterstützt werden.

Mittlere Plasmakonzentrationen von Lenacapavir, die mit einer signifikanten antiviralen Aktivität assoziiert sind, wurden an Tag 2 der erforderlichen Einleitungs-dosis erreicht und über das Dosierungsintervall von 26 Wochen aufrechterhalten (siehe Abschnitt 5.2). Der genaue Zeitpunkt ab der Einleitung von Lenacapavir zur HIV-1-PrEP bis zum maximalen Schutz vor einer HIV-1-Infektion ist nicht bekannt.

Risiko einer Resistenzentwicklung

Lenacapavir ist möglicherweise bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Es besteht das Risiko, eine Resistenz gegen Lenacapavir zu entwickeln, wenn sich eine Person entweder vor oder während der Behandlung mit Yeytuo oder nach Absetzen von Yeytuo mit HIV-1 ansteckt. Um dieses Risiko zu minimieren, muss der negative HIV-1-Status vor jeder weiteren Injektion und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, bestätigt werden. Yeytuo allein stellt kein vollständiges Behandlungsregime für eine HIV-1-Therapie dar, und bei einigen Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Yeytuo anwendeten, sind Mutationen aufgetreten. Personen mit bestätigter HIV-1-Infektion müssen sofort mit einem vollständigen HIV-1-Therapieregime beginnen, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu verringern.

Langwirksame Eigenschaften

Es können Restkonzentrationen von Lenacapavir für längere Zeiträume (bis zu 12 Monate oder länger) in der systemischen Zirkulation von Personen verbleiben.

Diese Konzentrationen können die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln (d. h. empfindlichen CYP3A- und/oder P-gp-Substraten) beeinflussen, die innerhalb von 9 Monaten nach der letzten subkutanen Dosis von Lenacapavir eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Lenacapavir abgesetzt wird und es klinisch angemessen ist, die PrEP fortzusetzen, sollten alternative Formen der PrEP in Betracht gezogen und innerhalb von 28 Wochen nach der letzten Lenacapavir-Injektion begonnen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle bei unsachgemäßer Verabreichung

Eine unsachgemäße Verabreichung (intradermale Injektion) wurde mit schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Nekrose und Ulkus, in Verbindung gebracht. Yeytuo-Injektionen dürfen nur subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Langsam oder nicht abklingende Knötchen und Verhärtungen an der Injektionsstelle

Die Anwendung von Yeytuo kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (*injection site reactions*, ISR), einschließlich Knötchen und Verhärtungen (Indurationen), führen. Patienten sollten vom medizinischen Fachpersonal über die Möglichkeit informiert werden, dass die Rückbildung von Knötchen und Verhärtungen an der Injektionsstelle länger als bei anderen ISR dauern kann oder dass sie sich gar nicht zurückbilden (siehe Abschnitt 4.8). Es ist bisher nicht vollständig geklärt, welcher Mechanismus bei einigen Personen ursächlich für das Fortbestehen von Knötchen an der Injektionsstelle war. Dies könnte jedoch mit dem subkutanen Arzneimitteldepot und einer damit assoziierten Fremdkörperreaktion an der Injektionsstelle in Zusammenhang stehen. Nicht abklingende ISR sind klinisch zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die moderate CYP3A- und P-gp-Induktoren sind, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die sowohl starke CYP3A-, P-gp- als auch UGT1A1-Inhibitoren sind (d. h. alle 3 Signalwege), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Lenacapavir

Lenacapavir ist ein Substrat von CYP3A, P-gp und UGT1A1. Starke Induktoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen, was zu einer verminderten Wirksamkeit von Lenacapavir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Moderate CYP3A- und P-gp-Induktoren können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit moderaten Induktoren von CYP3A und P-gp wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Inhibitoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 zusammen (d. h. alle 3 Signalwege) können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant erhöhen; die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke CYP3A4-Inhibitoren allein oder starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp zusammen führen nicht zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg der Lenacapavir-Expositionen.

Auswirkungen von Lenacapavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Lenacapavir ist ein moderater Inhibitor von CYP3A und ein P-gp-Inhibitor. Vorsicht ist geboten, wenn Lenacapavir zusammen mit einem empfindlichen CYP3A- und/oder P-gp-Substrat mit enger therapeutischer Breite angewendet wird. Lenacapavir ist kein klinisch bedeutsamer Inhibitor von BCRP und hemmt OATP nicht.

Klinische Daten zu Wechselwirkungen für Lenacapavir als Substrat stammen aus Studien mit oraler Anwendung von Lenacapavir. Zu Wechselwirkungen bei subkutaner Anwendung von Lenacapavir liegen keine klinischen Daten vor.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Yeytuo und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Yeytuo
ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg einmal täglich) (starker Induktor von CYP3A und Induktor von P-gp und UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin oder Rifapentin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Yeytuo
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin mit Lenacapavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Andere Antikonvulsiva sollten in Erwägung gezogen werden.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTI-RETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Atazanavir/Cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg einmal täglich) (starker CYP3A-Inhibitor und Inhibitor von UGT1A1 und P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir und starken Inhibitoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg einmal täglich) (moderater Induktor von CYP3A und Induktor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg einmal täglich) (starker Inhibitor von CYP3A und Inhibitor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.
Darunavir/Cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg einmal täglich) (starker Inhibitor von CYP3A und Inhibitor und Induktor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (Substrat von P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Eine Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid ist nicht erforderlich.
ERGOTAMIN-DERIVATE		
Dihydroergotamin Ergotamin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin oder Ergotamin mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Yeytuo
PHOSPHODIESTERASE-5(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von PDE-5-Hemmern kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Anwendung von PDE-5-Hemmern bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Die gleichzeitige Anwendung mit Tadalafil wird nicht empfohlen. Anwendung von PDE-5-Hemmern bei Erektionsstörung: Sildenafil: Eine Anfangsdosis von 25 mg wird empfohlen. Vardenafil: Höchstens 5 mg in einem Zeitraum von 24 Stunden. Tadalafil: • Bei Anwendung nach Bedarf: höchstens 10 mg alle 72 Stunden • Bei Anwendung einmal täglich: höchstens 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDE (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/Cortison	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein. Die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir können bei gleichzeitiger Anwendung mit systemischem Dexamethason abnehmen.	Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit Kortikosteroiden, bei denen die Expositionen durch CYP3A-Inhibitoren signifikant erhöht sind, kann das Risiko für ein Cushing Syndrom und Suppression der Nebennierenrindenfunktion erhöhen. Mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten. Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Dexamethason mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitanwendung. Andere Kortikosteroide sollten in Erwägung gezogen werden.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Lovastatin und Simvastatin mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten (z. B. Myopathie).
Atorvastatin		Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht erforderlich.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg Einzeldosis; gleichzeitig oder 3 Tage nach Lenacapavir) (Substrat von OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Pitavastatin und Rosuvastatin ist nicht erforderlich.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg Einzeldosis) (Substrat von BCRP und OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Yeytuo
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin wird empfohlen.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg Einzeldosis; oral; gleichzeitige Anwendung) (Substrat von CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-Hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam oder Triazolam mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg Einzeldosis; oral; 1 Tag nach Lenacapavir) (Substrat von CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-Hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Triazolam kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	
ANTIKOAGULANZIEN		
Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von DOAK kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Aufgrund des potenziellen Blutungsrisikos kann eine Dosisanpassung von DOAK erforderlich sein. Für weitere Informationen über die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A-Inhibitoren und/oder P-gp-Inhibitoren die Fachinformation des DOAK heranziehen.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg zweimal täglich/200 mg zweimal täglich) (starker CYP3A-Inhibitor)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.
Itraconazol Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Lenacapavir kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol erhöht sein.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Yeytuo
H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin ^{a,b} (40 mg einmal täglich, 2 Stunden vor Lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Famotidin ist nicht erforderlich.
ORALE ODER LANGWIRKSAME KONTRAZEPTIVA		
Langwirksame Kontrazeptiva: Medroxyprogesteronacetat Etonogestrel Norethisteronenantat	Erhobene Daten deuten nicht auf klinisch bedeutsame Veränderungen bei der Exposition gegenüber langwirksamen Kontrazeptiva hin.	Eine Dosisanpassung von oralen oder langwirksamen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol Gestagene	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen von oralen Kontrazeptiva können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	
GESCHLECHTSANGLEICHENDE HORMONE (feminisierend oder maskulinisierend)		
Östradiol Testosteron	Erhobene Daten deuten nicht auf klinisch bedeutsame Veränderungen bei der Exposition gegenüber Östradiol und Testosteron hin.	Eine Dosisanpassung dieser geschlechtsspezifischen Hormone ist nicht erforderlich.
Antiandrogene Gestagene	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	

a Nüchtern.

b Diese Studie wurde mit Lenacapavir 300 mg als orale Einzeldosis durchgeführt.

c Mit einer Mahlzeit.

d Diese antiretroviralen Arzneimittel sind Prüfsubstanzen für die genannten Enzyme/Transporter, die nicht zusammen mit Lenacapavir zur PrEP verabreicht werden dürfen.

e Diese Studie wurde mit Lenacapavir 600 mg als Einzeldosis nach einer Aufsättigung von 600 mg zweimal täglich über 2 Tage durchgeführt, 600 mg Einzeldosen Lenacapavir wurden mit jedem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel oral angewendet.

f Tenofovirafenamid wird *in vivo* zu Tenofovir umgebaut.

g Aktiver Hauptmetabolit von Midazolam.

h Diese Studie wurde mit Voriconazol 400 mg als Aufsättigungsdosis zweimal täglich für einen Tag durchgeführt, gefolgt von 200 mg Erhaltungsdosis zweimal täglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Personen im gebärfähigen Alter

Personen im gebärfähigen Alter sollten hinsichtlich der langwirksamen Eigenschaften der Lenacapavir-Injektion aufgeklärt werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte über den Nutzen und die Risiken, eine Behandlung mit Yeytuo während der Schwangerschaft zu beginnen oder fortzusetzen, gesprochen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen (130 Geburtsergebnisse) mit der Anwendung von Lenacapavir bei Schwangeren vor. Die Raten unerwünschter Schwangerschaftsausgänge bei Studienteilnehmerinnen, die Yeytuo erhielten, waren vergleichbar mit den gemeldeten Hintergrundraten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Yeytuo kann während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Lenacapavir geht beim Menschen in die Muttermilch über. Lenacapavir wurde in niedrigen Konzentrationen bei gestillten Säuglingen von Frauen nachgewiesen, die während der Behandlung mit Yeytuo schwanger wurden (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Lenacapavir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Die Anwendung von Yeytuo kann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Lenacapavir auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen von Lenacapavir auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist davon auszugehen, dass Yeytuo keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste in der Studie PURPOSE 1 und PURPOSE 2 beobachtete Nebenwirkung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (71 % bzw. 85 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit ^a	Nebenwirkung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^b

a Häufigkeit basierend auf allen unerwünschten Ereignissen in PURPOSE 1 und PURPOSE 2 (siehe Abschnitt 5.1), die vom Prüfarzt auf Lenacapavir (oder das Verfahren) zurückgeführt wurden.

b Knötchen an der Injektionsstelle, Schmerz, Induration, Erythem, Schwellung, Pruritus, Bluterguss, Wärme, Verfärbung, Ödem, Ulkus, Hämatom, Blutung und Unbehagen.

Beschreibung injektionsbedingter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)

PURPOSE 1

In PURPOSE 1 traten bei 71 % der Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, ISR auf, verglichen mit 38 % der Studienteilnehmer, die Placebo-Injektionen (sowie Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [FTC/TAF] oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat [FTC/TDF]) erhielten. Die meisten Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, hatten leichte (Grad 1, 50 %) oder mittelschwere (Grad 2, 21 %) ISR. ISR vom Grad 3 wurden von vier (0,2 %) Studienteilnehmern gemeldet und umfassten Ulkus und Knötchen. Bei vier (0,2 %) Studienteilnehmern wurde Lenacapavir aufgrund von ISR abgesetzt.

Knötchen: Knötchen an der Injektionsstelle traten bei 66 % der Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, auf, und die Knötchen bildeten sich langsamer zurück als andere ISR. Die mediane Dauer der Knötchen betrug 274 (180, 407) Tage. Von den Knötchen an der Injektionsstelle, die mit den Lenacapavir-Injektionen an Tag 1 in Zusammenhang gebracht wurden, bildeten sich 70 % innerhalb einer medianen Zeit von 276 Tagen zurück.

Andere Reaktionen an der Injektionsstelle: Die anderen ISR, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, gemeldet wurden, waren Schmerz (34 %), Schwellung (5 %), Induration (4 %) und Pruritus (3 %). Die mediane Dauer bis zur Rückbildung der ISR, außer Knötchen und Indurationen, betrug 9 (4 bis 30) Tage.

PURPOSE 2

In PURPOSE 2 traten bei 85 % der Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, ISR auf, verglichen mit 70 % der Studienteilnehmer, die Placebo-Injektionen (sowie FTC/TDF) erhielten. Die meisten Studienteilnehmer hatten leichte (Grad 1, 66 %) oder mittelschwere (Grad 2, 18 %) ISR. ISR vom Grad 3 wurden von 14 (0,6 %) Studienteilnehmern gemeldet, darunter Ulkus, Schmerz, Erythem, Ödem und Dermatitis. Bei 26 (1,2 %) Studienteilnehmern wurde Lenacapavir aufgrund von ISR abgesetzt.

Knötchen: Knötchen an der Injektionsstelle traten bei 65 % der Studienteilnehmer auf und bildeten sich langsamer zurück als andere ISR. Die mediane Dauer der Knötchen betrug 239 (163, 362) Tage. Von den Knötchen an der Injektionsstelle, die mit Lenacapavir-Injektionen an Tag 1 in Zusammenhang gebracht wurden, bildeten sich 70 % innerhalb einer medianen Zeit von 269 Tagen zurück.

Andere Reaktionen an der Injektionsstelle: Die anderen ISR, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, berichtet wurden, waren Schmerz (58 %), Erythem (18 %), Induration (16 %), Schwellung (7 %), Pruritus (4 %), Bluterguss (3 %) und Wärme (2 %). Die mediane Dauer bis zur Rückbildung der ISR, außer Knötchen und Indurationen, betrug 4 (2 bis 8) Tage.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Lenacapavir wurde in den Studien PURPOSE 1 und PURPOSE 2 bei 59 Jugendlichen im Alter von 16 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg untersucht. Die Nebenwirkungen bei Jugendlichen entsprachen denen bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist die Person auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis von Yeytuo umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands der Person. Da Lenacapavir stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse signifikant eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel; ATC-Code: J05AX31

Wirkmechanismus

Lenacapavir ist ein mehrstufiger, selektiver Inhibitor der HIV-1-Capsid-Funktion, der direkt an die Schnittstelle zwischen den Capsid-Protein (CA)-Untereinheiten bindet. Lenacapavir hemmt die HIV-1-Replikation, indem es in mehrere wesentliche Schritte des viralen Lebenszyklus eingreift, darunter die capsidvermittelte nukleäre Aufnahme von proviraler HIV-1-DNA (indem nukleäre Importproteine daran gehindert werden, an das Capsid zu binden), die Virusassemblierung und -Freisetzung (indem es in die Gag/Gag-Pol-Funktion eingreift und dadurch die Produktion von CA-Untereinheiten reduziert) sowie die Capsid-Kernbildung (durch Störung der Assoziationsrate der Capsid-Untereinheiten, was zu fehlgeformten Capsiden führt).

Antivirale Aktivität und Selektivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lenacapavir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4+-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC₅₀- und Selektivitäts(CC₅₀/EC₅₀)-Werte reichten von 30 bis 190 pM bzw. 140 000 bis > 1 670 000 für das Wildtyp(WT)-HIV-1. Die Protein-adjustierte EC₉₅ von Lenacapavir lag bei 4 nM (3,87 ng pro ml) in der MT-4-T-Zelllinie für das Wildtyp-HIV-1.

In Zellkulturen zeigte Lenacapavir antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O), einschließlich der Subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir war im Vergleich zu HIV-1 gegen HIV-2-Isolate um das 15- bis 25-Fache weniger aktiv.

Resistenz

In Zellkultur

HIV-1-Varianten mit verringerter Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir wurden in Zellkulturen selektiert. Bei der Selektion von Resistenzen gegenüber Lenacapavir wurden *in vitro* 7 Mutationen im Capsid Protein (CA) identifiziert: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S und T107N - einzeln oder in Kombination zu zweit. Die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir war im Vergleich zum WT-Virus um das 4- bis > 3 226-Fache reduziert.

In klinischen Studien

Unter den Studienteilnehmern der Lenacapavir-Gruppe in der PURPOSE 1-Studie wurden zwei inzidente Infektionen (Infektionen, die nach Beginn der Behandlung mit Lenacapavir zur HIV-1-PrEP nachgewiesen wurden) festgestellt. Beide Infektionen traten nach dem Zeitpunkt der primären Analyse auf. Bei der Genotypisierung des Virus bei einem der Studienteilnehmer wurden keine Resistenzen gegen Lenacapavir, die auf der Entwicklung von Capsid-Substitutionen beruhte, nachgewiesen. Beim zweiten Studienteilnehmer war die Viruslast für eine Genotypisierung zu gering.

Unter den Studienteilnehmern der Lenacapavir-Gruppe in der PURPOSE 2-Studie gab es drei inzidente Infektionen. Eine der Infektionen trat nach dem Zeitpunkt der primären Analyse auf. Bei drei Studienteilnehmern wurden Resistenzen gegen Lenacapavir, die auf der Entwicklung von Substitutionen beruhten, nachgewiesen, zwei mit N74D und eine mit Q67H/K70R.

Kreuzresistenz

Die antivirale *in vitro* Aktivität von Lenacapavir wurde gegen ein breites Spektrum an zielgerichteten HIV-1-Mutanten und von Patienten abgenommenen HIV-1-Isolaten mit Resistenz gegen die vier wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, INSTI und PI; n = 58) sowie gegen Viren, die resistent gegen Maturations-Inhibitoren (n = 32) sind, und gegen Viren, die resistent gegen die Klasse der Entry-Inhibitoren (EI) (Fostemsavir, Ibalizumab, Maraviroc und Enfuvirtid; n = 42) sind, bestimmt. Diese Daten zeigten, dass Lenacapavir gegen alle getesteten Varianten voll aktiv blieb und dabei ein nicht überlappendes Resistenzprofil aufwies. Darüber hinaus wurde die antivirale Aktivität von Lenacapavir in Patientenisolaten durch das Vorhandensein von natürlich vorkommenden Gag-Polymorphismen nicht beeinflusst.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer QT/QTc-Studie im Parallelgruppendesign hatte Lenacapavir keine klinisch relevante Auswirkung auf das QTcF-Intervall. Bei suprathérapeutischer Lenacapavir-Exposition (16-mal höher als die therapeutische Exposition von Lenacapavir) betrug der erwartete mittlere (oberes 90 %-Konfidenzintervall) Anstieg des QTcF-Intervalls 2,6 (4,8) msec, und es bestand kein Zusammenhang (p = 0,36) zwischen den beobachteten Lenacapavir-Plasmakonzentrationen und einer Veränderung von QTcF.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenacapavir zur Prävention einer HIV-1-Infektion wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten, multinationalen Studien (PURPOSE 1 und PURPOSE 2) untersucht.

PURPOSE 1

Diese Studie wurde bei sexuell aktiven cis Frauen durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert und erhielten Lenacapavir entsprechend dem empfohlenen Dosierungsplan (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2; n = 2 134), oder einmal täglich FTC/TAF (n = 2 136) oder einmal täglich FTC/TDF (n = 1 068).

Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 21 Jahre (Spanne: 16 bis 26 Jahre), und 99,9 % waren Schwarz. Die Baseline-Charakteristika der randomisierten Studienteilnehmerinnen ähnelten denen der untersuchten Population.

Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde durch den Vergleich der HIV-1-Inzidenz in der Lenacapavir-Gruppe mit der HIV-1-Inzidenz in der FTC/TDF-Gruppe nachgewiesen. Bei keiner (0 %) der Studienteilnehmerinnen wurde eine inzidente HIV-1-Infektion in der Lenacapavir-Gruppe beobachtet, während dies bei 16 (1,5 %) Studienteilnehmerinnen in der FTC/TDF-Gruppe der Fall war. Lenacapavir erwies sich mit einer 100%igen Reduktion des HIV-1-Infektionsrisikos gegenüber FTC/TDF überlegen (Siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Gesamtergebnisse in Bezug auf HIV-1-Infektionen in PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Ratenverhältnis (95 % KI)
Personenjahre	1 939	949	-
HIV-1-Infektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

KI = Konfidenzintervall

PURPOSE 2

Diese Studie wurde an sexuell aktiven cis Männern, trans Frauen, trans Männern und nicht-binären Personen durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Lenacapavir entsprechend dem empfohlenen Dosierungsplan (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2; n = 2 179) oder einmal täglich FTC/TDF (n = 1 086).

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 29 Jahre (Spanne: 17 bis 74 Jahre), 33 % waren Weiß, 27 % waren Schwarz, 13 % waren asiatischer Abstammung, 63 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung, 22 % wurden als gender-divers (trans Frauen, trans Männer und nicht-binäre Personen) identifiziert und 1 % war über 65 Jahre alt. Die Baseline-Charakteristika der randomisierten Studienteilnehmer ähnelten denen der untersuchten Population.

Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde durch den Vergleich der HIV-1-Inzidenz in der Lenacapavir-Gruppe mit der HIV-1-Inzidenz in der FTC/TDF-Gruppe nachgewiesen. Bei zwei (0,1 %) Studienteilnehmern in der Lenacapavir-Gruppe wurde eine inzidente HIV-1-Infektion festgestellt, während dies bei neun (0,8 %) Studienteilnehmern in der FTC/TDF-Gruppe der Fall war. Lenacapavir erwies sich mit einer 89%igen Reduktion des Infektionsrisikos gegenüber FTC/TDF überlegen (siehe Tabelle 5). Die HIV-1-Infektionen der beiden Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, wurden mittels standardisierter serologischer HIV-Tests nachgewiesen.

Tabelle 5: Gesamtergebnisse in Bezug auf HIV-1-Infektionen in PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Ratenverhältnis (95 % KI)
Personenjahre	1 938	967	-
HIV-1-Infektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

KI = Konfidenzintervall

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lenacapavir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention von HIV-1 beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Subkutane Anwendung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach subkutaner Gabe betrug 91 % (basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse). Subkutan verabreichtes Lenacapavir bildet ein Wirkstoffdepot, aus dem Lenacapavir langsam an der Verabreichungsstelle freigesetzt wird. Maximale Plasmaspiegeln werden 84 Tage nach der Verabreichung erreicht.

Orale Anwendung

Lenacapavir wird nach oraler Anwendung resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel ca. 4 Stunden nach der Anwendung von Lenacapavir erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach oraler Anwendung ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse gering (ca. 4 bis 7 %). Lenacapavir ist ein Substrat von P-gp.

AUC, $C_{\max}$ und $T_{\max}$ von Lenacapavir waren im Vergleich zum Nüchternzustand bei Einnahme mit einer fettarmen (~400 kcal, 25 % Fett) oder fettreichen (~1 000 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit vergleichbar. Oral eingenommenes Lenacapavir kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Pharmakokinetische Parameter

Die Schätzungen der populationspharmakokinetischen Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen (mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) Studienteilnehmern sind in Tabelle 6 aufgeführt. Ähnliche Expositionen werden erreicht, wenn Lenacapavir subkutan in das Abdomen oder den Oberschenkel verabreicht wird.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung von Yeytuo bei erwachsenen und jugendlichen Studienteilnehmern

Parameter Durchschnitt (% CV) ^{a,b}	Tag 1 bis Ende von Woche 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 = Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)

a Simulierte Expositionen mittels populationspharmakokinetischer Analyse.

b Die mittleren Lenacapavir-Plasmakonzentrationen erreichten am Tag 2 der vorgeschriebenen Einleitungsdosis den inhibitorischen Quotienten 4 (IQ4; 4-mal größer als die Protein-adjustierte EC_{95} *in vitro*), der mit einer signifikanten antiviralen Aktivität assoziiert war, und wurden über IQ4 während des gesamten Dosierungsintervalls von 26 Wochen aufrechterhalten.

Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das Verteilungsvolumen von Lenacapavir im Steady State 1 657 Liter. Lenacapavir ist hochgradig an Plasmaproteine gebunden (99,8 %).

Biotransformation

Nach einer intravenösen Einzeldosis von radiomarkiertem Lenacapavir bei gesunden Probanden wurden 76 % der gesamten Radioaktivität in den Fäzes und < 1 % im Urin wiedergefunden. Unverändertes Lenacapavir war der vorherrschende Anteil im Plasma (69 %) und den Fäzes (33 %). Bei der Lenacapavir-Elimination spielte die Metabolisierung eine untergeordnete Rolle. Lenacapavir wurde mittels Oxidation, N-Dealkylierung, Hydrogenierung, Amidhydrolyse, Glucuronidierung, Hexose-Konjugation, Pentose-Konjugation und Glutathion-Konjugation metabolisiert, vorwiegend über CYP3A und UGT1A1. Kein einzelner zirkulierender Metabolit machte > 10 % der arzneimittelbezogenen Exposition im Plasma aus.

Elimination

Die mediane Halbwertszeit nach oraler bzw. subkutaner Anwendung betrug 10 bis 12 Tage bzw. 8 bis 12 Wochen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug die systemische Clearance von Lenacapavir 3,4 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach oraler Anwendung ist nicht-linear und im Dosisbereich von 50 bis 1 800 mg weniger als dosisproportional.

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach subkutaner Injektion (309 mg/ml) ist im Dosisbereich von 309 bis 927 mg dosisproportional.

Sonstige besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Geschlechtsidentität, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit Daten aus Studien mit Erwachsenen, einschließlich einer begrenzten Anzahl älterer Patienten ($n = 19$; ≥ 65 bis 78 Jahre), und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg erbrachte keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Lenacapavir aufgrund des Alters, des bei der Geburt zugewiesenen Geschlechts, der Geschlechtsidentität, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Gewichts.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Phase-1-Studie bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) untersucht. Die mittlere Lenacapavir-Exposition (gesamt und ungebunden) war bei Personen mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) in Bezug auf AUC_{inf} bzw. C_{max} um das 1,47- bis 2,84-Fache bzw. 2,61- bis 5,03-Fache höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Expositions-Wirkungsbeziehung von Lenacapavir wird dieser Anstieg jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Studie bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 15 und < 30 ml/Minute) untersucht. Die Exposition gegenüber Lenacapavir war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion erhöht (84 % bzw. 162 % in Bezug auf AUC_{inf} bzw. C_{max}); die Erhöhung wurde jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da Lenacapavir zu ca. 99,8 % proteingebunden ist, ist nicht zu erwarten, dass die Dialyse die Lenacapavir-Exposition ändert.

Schwangerschaft

Im Vergleich zu den Lenacapavir-Expositionen bei nicht schwangeren Studienteilnehmerinnen wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Lenacapavir-Exposition während der Schwangerschaft und nach der Geburt beobachtet.

Stillzeit

Das mediane (Q1, Q3) Verhältnis zwischen der Lenacapavir-Konzentration in der Muttermilch und im mütterlichen Plasma betrug bei Studienteilnehmerinnen ($n = 102$ gematchte Paare), die Yeytuo erhielten, 0,52 (0,38; 0,77). Die mediane (Q1, Q3) Konzentration im Plasma von Säuglingen ($n = 98$) betrug 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), im Vergleich zur medianen (Q1, Q3) Konzentration nach Matching im mütterlichen Plasma ($n = 96$) von 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Das mediane (Q1, Q3) Verhältnis zwischen der Lenacapavir-Konzentration im Plasma von Säuglingen ($n = 98$ gematchte Paare), die von Studienteilnehmerinnen gestillt wurden, die Yeytuo erhielten, und im Plasma der Mutter betrug 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten zu Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lenacapavir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Lenacapavir zeigte in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag einmal alle 13 Wochen, was Expositionen entspricht, die etwa 88-fach über der Exposition des empfohlenen humantherapeutischen Dosisbereichs lagen, kein kanzerogenes Potenzial.

In einer Studie über 2 Jahre zur Karzinogenität bei Ratten zeigten sich bei Tieren, denen einmal alle 13 Wochen eine 927-mg/kg-Dosis verabreicht wurde, an den Injektionsstellen durch die Lenacapavir-Behandlung induzierte subkutane primäre Sarkome, die mit Fibrose und Entzündung assoziiert waren. Bei 11/110 Tieren traten Sarkome bei der hohen Dosis auf, wobei jedes Tier bis zu 16 Injektionsstellen hatte – dies entspricht einer Inzidenz von < 1 % aller Injektionsstellen bei den Tieren mit der hohen Dosis. Die Arzneimittelkonzentrationen an den Injektionsdepotstellen sind schwer zu bestimmen, aber systemisch entspricht die 927-mg/kg-Dosis dem 44-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Beim *No-Observed-Adverse-Effect-Level* (NOAEL, Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) entspricht die 309-mg/kg-Dosis dem 25-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Ratten sind anfällig für Sarkombildung an der subkutanen Injektionsstelle; eine klinische Relevanz kann jedoch in Anbetracht der langen Verweildauer des Arzneimitteldepots beim Menschen nicht ausgeschlossen werden. Bei systemischer Exposition von Lenacapavir traten bei keiner Dosierung Neoplasmen auf.

Bei Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Lenacapavir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf die entwicklungsbezogenen Endpunkte der Nachkommen beobachtet.

Bei Ratten wurde die männliche und weibliche Fertilität bei Lenacapavir-Expositionen bis zum 9-Fachen (männliche Tiere) und 6-Fachen (weibliche Tiere) der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten und Kaninchen wurde die embryofetale Entwicklung bei Expositionen bis zum 20- bzw. 159-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde die prä- und postnatale Entwicklung bei Expositionen bis zum 6-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol (E1521)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Injektionslösung sofort angewendet werden, nachdem sie in die Spritzen aufgezogen wurde. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 4 Stunden bei 25 °C außerhalb der Verpackung nachgewiesen.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Yeytuo-Injektionslösungen sind in zwei verschiedenen Aufmachungen erhältlich.

Das Aufziehkanülen-Injektionskit enthält:

- 2 Durchstechflaschen aus farblosem, durchsichtigem Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit einem elastomeren Butylgummi-Stopfen versehen und mit einem Aluminiumsiegel mit Flip-off-Kappe versiegelt;
- 2 Aufziehkanülen (G18, 40 mm), 2 Einwegspritzen und 2 Sicherheits-Injektionsnadeln zur subkutanen Injektion (G22, 13 mm).

Das Aufziehkanülen-Injektionskit mit Sicherheitsschutz enthält:

- 2 Durchstechflaschen aus farblosem, durchsichtigem Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit einem elastomeren Butylgummi-Stopfen versehen und mit einem Aluminiumsiegel mit Flip-off-Kappe versiegelt;
- 2 Aufziehkanülen mit Sicherheitsschutz (G18, 40 mm), 2 Einwegspritzen und 2 Sicherheits-Injektionsnadeln zur subkutanen Injektion (G22, 13 mm).

Das Aufziehkanülen-Injektionskit enthält Aufziehkanülen, die mit oder ohne Sicherheitsschutz geliefert werden können. Das Vorhandensein oder Fehlen eines Sicherheitsschutzes ändert nichts an der Art und Weise, wie die Yeytuo-Injektion verabreicht wird.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Unter aseptischen Bedingungen arbeiten. Lösung in den Durchstechflaschen vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüfen. Yeytuo-Injektionslösung ist eine gelbe bis braune Lösung. Yeytuo-Injektionslösung nicht anwenden, wenn sie verfärbt ist oder Partikel enthält. Sobald die Lösung aus den Durchstechflaschen entnommen wurde, sollten die subkutanen Injektionen so bald wie möglich verabreicht werden.

Die Bestandteile des Injektionskits sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die G18-Aufziehkanüle ist nur für die Entnahme bestimmt. Für eine vollständige Dosis sind zwei 1,5-ml-Injektionen erforderlich.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung und Handhabung von Yeytuo ist in der Packungsbeilage (siehe „Anleitung zur Anwendung“) enthalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1976/002

EU/1/25/1976/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Beige, kapselförmige Filmtabletten mit einer Größe von 10 mm x 21 mm; mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „62L“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Yeytuo-Tabletten sind in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) indiziert, um das Risiko einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko für eine HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zu verringern, und zwar für die:

- orale Aufsättigung
 - orale Überbrückung
- (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Yeytuo sollte von medizinischem Fachpersonal verordnet werden, das über Erfahrungen in der HIV-Prävention verfügt.

Vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, müssen alle Personen auf HIV-1 getestet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Ein kombinierter Antigen-Antikörpertest sowie ein HIV-RNA-basierter Test sollten negativ sein. Verordnern wird empfohlen, beide Tests durchzuführen, auch wenn das Ergebnis des HIV-RNA-basierten Tests erst nach Beginn der Behandlung mit Lenacapavir zur Verfügung stehen wird. Falls eine kombinierte Teststrategie, die beide Tests umfasst, nicht zur Verfügung steht, sollten die Tests gemäß den nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Yeytuo sollte das medizinische Fachpersonal Personen identifizieren, für die der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungsphase und die Erhaltungsphase mit Injektionen alle 6 Monate geeignet ist, und die Personen über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Behandlungstermine aufklären (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Der Dosierungsplan für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg besteht aus einer erforderlichen Einleitungsphase (subkutane Injektionen und Tabletten zum Einnehmen) (Tabelle 1), gefolgt von einer Erhaltungsphase alle 6 Monate (subkutane Injektionen).

Einleitung

An Tag 1 beträgt die vorgeschriebene Dosis 927 mg Lenacapavir, verabreicht als subkutane Injektion, und 600 mg Lenacapavir, die als Tablette eingenommen werden. An Tag 2 beträgt die vorgeschriebene Dosis 600 mg, die als Tablette eingenommen wird.

Tabelle 1: Dosierungsplan für den Beginn der Behandlung mit Lenacapavir

Behandlungszeitpunkt	
Dosis von Lenacapavir: Einleitungsphase ^a	
Tag 1	927 mg subkutane Injektion (2 x 1,5-ml-Injektionen ^b) 600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)
Tag 2	600 mg oral (2 x 300-mg-Tabletten)

a Es ist der vollständige Dosierungsplan für die Einleitungsphase, bestehend aus subkutanen Injektionen und Tabletten zum Einnehmen, erforderlich. Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde nur für diesen Dosierungsplan nachgewiesen.

b Zwei Injektionen, wobei die zweite Injektion mindestens 5 Zentimeter von der Stelle der ersten Injektion entfernt sein muss (siehe „Art der Anwendung“ in der Fachinformation für Yeytuo-Injektionslösung).

Versäumte Einleitungsphase

Wenn die orale Einleitungsphase (600 mg) an Tag 1 oder Tag 2 versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich eingenommen werden. Die Dosen für Tag 1 und Tag 2 sollten nicht am selben Tag eingenommen werden.

Vorhersehbare verzögerte Injektionen

Wenn während der Erhaltungsphase vorhersehbar ist, dass die geplante 6-monatige Injektion erst mit einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen verabreicht werden kann, können zur oralen Überbrückung bis zur Wiederaufnahme der Injektionen vorübergehend Lenacapavir-Tabletten verwendet werden (bei Bedarf bis zu 6 Monate). Eine orale Überbrückung sollte innerhalb von 26 bis 28 Wochen nach der letzten Injektion begonnen werden. Das Dosierungsschema ist 300 mg (1 Tablette) zum Einnehmen alle 7 Tage. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte innerhalb von 7 Tagen nach der letzten oralen Dosis erfolgen.

Erbrechen

Wenn die Person innerhalb von 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Dosis Lenacapavir erbricht, sollte eine weitere orale Dosis eingenommen werden. Wenn die Person mehr als 3 Stunden nach Einnahme einer oralen Dosis Lenacapavir erbricht, muss keine weitere Dosis Lenacapavir eingenommen werden und das geplante Einnahmeschema sollte fortgesetzt werden.

Besondere Personengruppen

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei älteren Personen nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lenacapavir bei Personen ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei Personen mit einer leichten, mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 ml/min) nicht erforderlich. Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min oder unter Nierenersatztherapie) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Lenacapavir bei diesen Personen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist bei Personen mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht erforderlich. Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher sollte Lenacapavir bei diesen Personen mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenacapavir bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lenacapavir-Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden, weil die Auswirkungen auf die Resorption von Lenacapavir nicht untersucht wurden. Bei Personen, die unfähig sind, die Tabletten ganz zu schlucken, können die Tabletten in zwei Hälften geteilt und beide Hälften nacheinander eingenommen werden, um sicherzustellen, dass sofort die vollständige Dosis eingenommen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung bei Personen mit unbekanntem HIV-1-Status (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren wie z. B.:

- Antimykobakterielle Arzneimittel: Rifampicin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

(siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Präventionsstrategie

Yeytuo sollte nur zur Prävention einer HIV-1-Infektion bei Personen angewendet werden, die nachweislich HIV-negativ sind. Vor Beginn der Behandlung mit Lenacapavir und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, sollte der negative HIV-1-Status bei Personen, die Lenacapavir erhalten, bestätigt werden.

Bei Verdacht auf eine kürzlich stattgefundene (< 1 Monat) HIV-1-Exposition oder bei klinischen Symptomen, die auf eine akute HIV-1-Infektion hindeuten, sollte der HIV-1-Status erneut bestätigt werden.

Yeytuo sollte zur Prävention von HIV-1-Infektionen als Teil einer Strategie zur Verringerung des Risikos sexuell übertragbarer Infektionen (STI) angewendet werden. Es sollten Personen identifiziert werden, für die der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungs- und Erhaltungsphase (Injektion alle 6 Monate) geeignet ist. Wenn der vorgeschriebene Dosierungsplan für die Einleitungs- und Erhaltungsphase (siehe Abschnitt 4.2) nicht eingehalten wird, kann es zu einer HIV-1-Infektion kommen. Die betreffenden Personen sollten hinsichtlich der Einhaltung des Lenacapavir-Dosierungsplans, der Anwendung anderer Maßnahmen zur Vorbeugung von STI und der Bedeutung von Tests auf HIV-1 und andere STI beraten und unterstützt werden.

Mittlere Plasmakonzentrationen von Lenacapavir, die mit einer signifikanten antiviralen Aktivität assoziiert sind, wurden an Tag 2 der erforderlichen Einleitungs-dosis erreicht und über das Dosierungsintervall von 26 Wochen aufrechterhalten (siehe Abschnitt 5.2). Der genaue Zeitpunkt ab der Einleitung von Lenacapavir zur HIV-1-PrEP bis zum maximalen Schutz vor einer HIV-1-Infektion ist nicht bekannt.

Risiko einer Resistenzentwicklung

Lenacapavir ist möglicherweise bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Es besteht das Risiko, eine Resistenz gegen Lenacapavir zu entwickeln, wenn sich eine Person entweder vor oder während der Behandlung mit Yeytuo oder nach Absetzen von Yeytuo mit HIV-1 ansteckt. Um dieses Risiko zu minimieren, muss der negative HIV-1-Status vor jeder weiteren Injektion und zusätzlich, wenn klinisch angezeigt, bestätigt werden. Yeytuo allein stellt kein vollständiges Behandlungsregime für eine HIV-1-Therapie dar, und bei einigen Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Yeytuo anwendeten, sind Mutationen aufgetreten. Personen mit bestätigter HIV-1-Infektion müssen sofort mit einem vollständigen HIV-1-Therapieregime beginnen, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu verringern.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die moderate CYP3A- und P-gp-Induktoren sind, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die sowohl starke CYP3A-, P-gp- als auch UGT1A1-Inhibitoren sind (d. h. alle 3 Signalwege), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Lenacapavir

Lenacapavir ist ein Substrat von CYP3A, P-gp und UGT1A1. Starke Induktoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant herabsetzen, was zu einer verminderten Wirksamkeit von Lenacapavir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit starken CYP3A-, P-gp- und UGT1A1-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Moderate CYP3A- und P-gp-Induktoren können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit moderaten Induktoren von CYP3A und P-gp wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Inhibitoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 zusammen (d. h. alle 3 Signalwege) können die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir signifikant erhöhen; die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke CYP3A4-Inhibitoren allein oder starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp zusammen führen nicht zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg der Lenacapavir-Expositionen.

Auswirkungen von Lenacapavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Lenacapavir ist ein moderater Inhibitor von CYP3A und ein P-gp-Inhibitor. Vorsicht ist geboten, wenn Lenacapavir zusammen mit einem empfindlichen CYP3A- und/oder P-gp-Substrat mit enger therapeutischer Breite angewendet wird. Lenacapavir ist kein klinisch bedeutsamer Inhibitor von BCRP und hemmt OATP nicht.

Klinische Daten zu Wechselwirkungen für Lenacapavir als Substrat stammen aus Studien mit oraler Anwendung von Lenacapavir. Zu Wechselwirkungen bei subkutaner Anwendung von Lenacapavir liegen keine klinischen Daten vor.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Yeytuo und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Lenacapavir
ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg einmal täglich) (starker Induktor von CYP3A und Induktor von P-gp und UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin oder Rifapentin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin Phenobarbital	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin mit Lenacapavir kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Andere Antikonvulsiva sollten in Erwägung gezogen werden.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Lenacapavir führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Lenacapavir
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Atazanavir/Cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg einmal täglich) (starker CYP3A-Inhibitor und Inhibitor von UGT1A1 und P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir und starken Inhibitoren von CYP3A, P-gp und UGT1A1 wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg einmal täglich) (moderater Induktor von CYP3A und Induktor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg einmal täglich) (starker Inhibitor von CYP3A und Inhibitor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.
Darunavir/Cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg einmal täglich) (starker Inhibitor von CYP3A und Inhibitor und Induktor von P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (Substrat von P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Eine Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid ist nicht erforderlich.
ERGOTAMIN-DERIVATE		
Dihydroergotamin Ergotamin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin oder Ergotamin mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten.
PHOSPHODIESTERASE-5(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von PDE-5-Hemmern kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Anwendung von PDE-5-Hemmern bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Die gleichzeitige Anwendung mit Tadalafil wird nicht empfohlen. Anwendung von PDE-5-Hemmern bei Erektionsstörung: Sildenafil: Eine Anfangsdosis von 25 mg wird empfohlen. Vardenafil: Höchstens 5 mg in einem Zeitraum von 24 Stunden. Tadalafil: - Bei Anwendung nach Bedarf: höchstens 10 mg alle 72 Stunden - Bei Anwendung einmal täglich: höchstens 2,5 mg

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Lenacapavir
KORTIKOSTEROIDE (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/Cortison	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein. Die Plasmakonzentrationen von Lenacapavir können bei gleichzeitiger Anwendung mit systemischem Dexamethason abnehmen.	Die gleichzeitige Anwendung von Lenacapavir mit Kortikosteroiden, bei denen die Expositionen durch CYP3A-Inhibitoren signifikant erhöht sind, kann das Risiko für ein Cushing Syndrom und Suppression der Nebennierenrindenfunktion erhöhen. Mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten. Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Dexamethason mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitanwendung. Andere Kortikosteroide sollten in Erwägung gezogen werden.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Lovastatin und Simvastatin mit der niedrigsten Anfangsdosis beginnen und vorsichtig titrieren, dabei auf Sicherheit achten (z. B. Myopathie).
Atorvastatin		Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht erforderlich.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg Einzeldosis; gleichzeitig oder 3 Tage nach Lenacapavir) (Substrat von OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung von Pitavastatin und Rosuvastatin ist nicht erforderlich.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg Einzeldosis) (Substrat von BCRP und OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C_{max}: ↑ 57 %	
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin wird empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Lenacapavir
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg Einzeldosis; oral; gleichzeitige Anwendung) (Substrat von CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-Hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam oder Triazolam mit Lenacapavir ist Vorsicht geboten.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg Einzeldosis; oral; 1 Tag nach Lenacapavir) (Substrat von CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-Hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Triazolam kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	
ANTIKOAGULANZIEN		
Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von DOAK kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	Aufgrund des potenziellen Blutungsrisikos kann eine Dosisanpassung von DOAK erforderlich sein. Für weitere Informationen über die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A-Inhibitoren und/oder P-gp-Inhibitoren die Fachinformation des DOAK heranziehen.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg zweimal täglich/200 mg zweimal täglich) (starker CYP3A-Inhibitor)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Lenacapavir ist nicht erforderlich.
Itraconazol Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Lenacapavir kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol erhöht sein.	
H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin ^{a,b} (40 mg einmal täglich, 2 Stunden vor Lenacapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Famotidin ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Lenacapavir
ORALE ODER LANGWIRKSAME KONTRAZEPTIVA		
Langwirksame Kontrazeptiva: Medroxyprogesteronacetat Etonogestrel Norethisteronenantat	Erhobene Daten deuten nicht auf klinisch bedeutsame Veränderungen bei der Exposition gegenüber langwirksamen Kontrazeptiva hin.	Eine Dosisanpassung von oralen oder langwirksamen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol Gestagene	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen von oralen Kontrazeptiva können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	
GESCHLECHTSANGLEICHENDE HORMONE (feminisierend oder maskulinisierend)		
Östradiol Testosteron	Erhobene Daten deuten nicht auf klinisch bedeutsame Veränderungen bei der Exposition gegenüber Östradiol und Testosteron hin.	Eine Dosisanpassung dieser geschlechtsspezifischen Hormone ist nicht erforderlich.
Antiandrogene Gestagene	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Lenacapavir erhöht sein.	

- a Nüchtern.
- b Diese Studie wurde mit Lenacapavir 300 mg als orale Einzeldosis durchgeführt.
- c Mit einer Mahlzeit.
- d Diese antiretroviralen Arzneimittel sind Prüfsubstanzen für die genannten Enzyme/Transporter, die nicht zusammen mit Lenacapavir zur PrEP verabreicht werden dürfen.
- e Diese Studie wurde mit Lenacapavir 600 mg als Einzeldosis nach einer Aufsättigung von 600 mg zweimal täglich über 2 Tage durchgeführt, 600 mg Einzeldosen Lenacapavir wurden mit jedem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel oral angewendet.
- f Tenofovirafenamid wird *in vivo* zu Tenofovir umgebaut.
- g Aktiver Hauptmetabolit von Midazolam.
- h Diese Studie wurde mit Voriconazol 400 mg als Aufsättigungsdosis zweimal täglich für einen Tag durchgeführt, gefolgt von 200 mg Erhaltungsdosis zweimal täglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Personen im gebärfähigen Alter

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte über den Nutzen und die Risiken, eine Behandlung mit Yeytuo während der Schwangerschaft zu beginnen oder fortzusetzen, gesprochen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen (130 Geburtsergebnisse) mit der Anwendung von Lenacapavir bei Schwangeren vor. Die Raten unerwünschter Schwangerschaftsausgänge bei Studienteilnehmerinnen, die Yeytuo erhielten, waren vergleichbar mit den gemeldeten Hintergrundraten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Yeytuo kann während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Lenacapavir geht beim Menschen in die Muttermilch über. Lenacapavir wurde in niedrigen Konzentrationen bei gestillten Säuglingen von Frauen nachgewiesen, die während der Behandlung mit Yeytuo schwanger wurden (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Lenacapavir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Die Anwendung von Yeytuo kann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Lenacapavir auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen von Lenacapavir auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist davon auszugehen, dass Yeytuo keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In den Studien PURPOSE 1 und PURPOSE 2 wurden bei Erwachsenen oder Jugendlichen bei oraler Einnahme von Lenacapavir keine Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist die Person auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis von Yeytuo umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands der Person. Da Lenacapavir stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse signifikant eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel; ATC-Code: J05AX31

Wirkmechanismus

Lenacapavir ist ein mehrstufiger, selektiver Inhibitor der HIV-1-Capsid-Funktion, der direkt an die Schnittstelle zwischen den Capsid-Protein (CA)-Untereinheiten bindet. Lenacapavir hemmt die HIV-1-Replikation, indem es in mehrere wesentliche Schritte des viralen Lebenszyklus eingreift, darunter die capsidvermittelte nukleäre Aufnahme von proviraler HIV-1-DNA (indem nukleäre Importproteine daran gehindert werden, an das Capsid zu binden), die Virusassemblierung und

-Freisetzung (indem es in die Gag/Gag-Pol-Funktion eingreift und dadurch die Produktion von CA-Untereinheiten reduziert) sowie die Capsid-Kernbildung (durch Störung der Assoziationsrate der Capsid-Untereinheiten, was zu fehlgeformten Capsiden führt).

Antivirale Aktivität und Selektivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lenacapavir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4+-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC₅₀- und Selektivitäts(CC₅₀/EC₅₀)-Werte reichten von 30 bis 190 pM bzw. 140 000 bis > 1 670 000 für das Wildtyp(WT)-HIV-1. Die Protein-adjustierte EC₉₅ von Lenacapavir lag bei 4 nM (3,87 ng pro ml) in der MT-4-T-Zelllinie für das Wildtyp-HIV-1.

In Zellkulturen zeigte Lenacapavir antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O), einschließlich der Subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir war im Vergleich zu HIV-1 gegen HIV-2-Isolate um das 15- bis 25-Fache weniger aktiv.

Resistenz

In Zellkultur

HIV-1-Varianten mit verringerter Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir wurden in Zellkulturen selektiert. Bei der Selektion von Resistenzen gegenüber Lenacapavir wurden *in vitro* 7 Mutationen im Capsid Protein (CA) identifiziert: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S und T107N - einzeln oder in Kombination zu zweit. Die phänotypische Empfindlichkeit gegenüber Lenacapavir war im Vergleich zum WT-Virus um das 4- bis > 3 226-Fache reduziert.

In klinischen Studien

Unter den Studienteilnehmern der Lenacapavir-Gruppe in der PURPOSE 1-Studie wurden zwei inzidente Infektionen (Infektionen, die nach Beginn der Behandlung mit Lenacapavir zur HIV-1-PrEP nachgewiesen wurden) festgestellt. Beide Infektionen traten nach dem Zeitpunkt der primären Analyse auf. Bei der Genotypisierung des Virus bei einem der Studienteilnehmer wurden keine Resistenzen gegen Lenacapavir, die auf der Entwicklung von Capsid-Substitutionen beruhte, nachgewiesen. Beim zweiten Studienteilnehmer war die Viruslast für eine Genotypisierung zu gering.

Unter den Studienteilnehmern der Lenacapavir-Gruppe in der PURPOSE 2-Studie gab es drei inzidente Infektionen. Eine der Infektionen trat nach dem Zeitpunkt der primären Analyse auf. Bei drei Studienteilnehmern wurden Resistenzen gegen Lenacapavir, die auf der Entwicklung von Substitutionen beruhten, nachgewiesen, zwei mit N74D und eine mit Q67H/K70R.

Kreuzresistenz

Die antivirale *in vitro* Aktivität von Lenacapavir wurde gegen ein breites Spektrum an zielgerichteten HIV-1-Mutanten und von Patienten abgenommenen HIV-1-Isolaten mit Resistenz gegen die vier wichtigsten Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTI, NNRTI, INSTI und PI; n = 58) sowie gegen Viren, die resistent gegen Maturations-Inhibitoren (n = 32) sind, und gegen Viren, die resistent gegen die Klasse der Entry-Inhibitoren (EI) (Fostemsavir, Ibalizumab, Maraviroc und Enfuvirtid; n = 42) sind, bestimmt. Diese Daten zeigten, dass Lenacapavir gegen alle getesteten Varianten voll aktiv blieb und dabei ein nicht überlappendes Resistenzprofil aufwies. Darüber hinaus wurde die antivirale Aktivität von Lenacapavir in Patientenisolaten durch das Vorhandensein von natürlich vorkommenden Gag-Polymorphismen nicht beeinflusst.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer QT/QTc-Studie im Parallelgruppendedesign hatte Lenacapavir keine klinisch relevante Auswirkung auf das QTcF-Intervall. Bei suprathérapeutischer Lenacapavir-Exposition (16-mal höher als die therapeutische Exposition von Lenacapavir) betrug der erwartete mittlere (oberes 90 %-Konfidenzintervall) Anstieg des QTcF-Intervalls 2,6 (4,8) msec, und es bestand kein Zusammenhang

($p = 0,36$) zwischen den beobachteten Lenacapavir-Plasmakonzentrationen und einer Veränderung von QTcF.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenacapavir zur Prävention einer HIV-1-Infektion wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten, multinationalen Studien (PURPOSE 1 und PURPOSE 2) untersucht.

PURPOSE 1

Diese Studie wurde bei sexuell aktiven cis Frauen durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert und erhielten Lenacapavir entsprechend dem empfohlenen Dosierungsplan (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2 in der Fachinformation für Yeytuo-Injektionslösung; $n = 2\,134$), oder einmal täglich Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) ($n = 2\,136$) oder einmal täglich Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) ($n = 1\,068$).

Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 21 Jahre (Spanne: 16 bis 26 Jahre), und 99,9 % waren Schwarz. Die Baseline-Charakteristika der randomisierten Studienteilnehmerinnen ähnelten denen der untersuchten Population.

Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde durch den Vergleich der HIV-1-Inzidenz in der Lenacapavir-Gruppe mit der HIV-1-Inzidenz in der FTC/TDF-Gruppe nachgewiesen. Bei keiner (0 %) der Studienteilnehmerinnen wurde eine inzidente HIV-1-Infektion in der Lenacapavir-Gruppe beobachtet, während dies bei 16 (1,5 %) Studienteilnehmerinnen in der FTC/TDF-Gruppe der Fall war. Lenacapavir erwies sich mit einer 100%igen Reduktion des HIV-1-Infektionsrisikos gegenüber FTC/TDF überlegen (Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Gesamtergebnisse in Bezug auf HIV-1-Infektionen in PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Ratenverhältnis (95 % KI)
Personenjahre	1 939	949	-
HIV-1-Infektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

KI = Konfidenzintervall

PURPOSE 2

Diese Studie wurde an sexuell aktiven cis Männern, trans Frauen, trans Männern und nicht-binären Personen durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Lenacapavir entsprechend dem empfohlenen Dosierungsplan (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2 in der Fachinformation für Yeytuo-Injektionslösung; $n = 2\,179$) oder einmal täglich FTC/TDF ($n = 1\,086$).

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 29 Jahre (Spanne: 17 bis 74 Jahre), 33 % waren Weiß, 27 % waren Schwarz, 13 % waren asiatischer Abstammung, 63 % waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung, 22 % wurden als gender-divers (trans Frauen, trans Männer und nicht-binäre Personen) identifiziert und 1 % war über 65 Jahre alt. Die Baseline-Charakteristika der randomisierten Studienteilnehmer ähnelten denen der untersuchten Population.

Die Wirksamkeit von Lenacapavir wurde durch den Vergleich der HIV-1-Inzidenz in der Lenacapavir-Gruppe mit der HIV-1-Inzidenz in der FTC/TDF-Gruppe nachgewiesen. Bei zwei (0,1 %) Studienteilnehmern in der Lenacapavir-Gruppe wurde eine inzidente HIV-1-Infektion festgestellt, während dies bei neun (0,8 %) Studienteilnehmern in der FTC/TDF-Gruppe der Fall war. Lenacapavir erwies sich mit einer 89%igen Reduktion des Infektionsrisikos gegenüber FTC/TDF überlegen (siehe Tabelle 4). Die HIV-1-Infektionen der beiden Studienteilnehmer, die Lenacapavir erhielten, wurden mittels standardisierter serologischer HIV-Tests nachgewiesen.

Tabelle 4: Gesamtergebnisse in Bezug auf HIV-1-Infektionen in PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Ratenverhältnis (95 % KI)
Personenjahre	1 938	967	-
HIV-1-Infektionen (Inzidenzrate pro 100 Personenjahre)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

KI = Konfidenzintervall

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lenacapavir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention von HIV-1 beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Subkutane Anwendung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach subkutaner Gabe betrug 91 % (basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse). Subkutan verabreichtes Lenacapavir bildet ein Wirkstoffdepot, aus dem Lenacapavir langsam an der Verabreichungsstelle freigesetzt wird. Maximale Plasmaspiegel werden 84 Tage nach der Verabreichung erreicht.

Orale Anwendung

Lenacapavir wird nach oraler Anwendung resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel ca. 4 Stunden nach der Anwendung von Lenacapavir erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenacapavir nach oraler Anwendung ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse gering (ca. 4 bis 7 %). Lenacapavir ist ein Substrat von P-gp.

AUC, C_{max} und T_{max} von Lenacapavir waren im Vergleich zum Nüchternzustand bei Einnahme mit einer fettarmen (~400 kcal, 25 % Fett) oder fettreichen (~1 000 kcal, 50 % Fett) Mahlzeit vergleichbar. Oral eingenommenes Lenacapavir kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Pharmakokinetische Parameter

Die Schätzungen der populationspharmakokinetischen Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen (mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) Studienteilnehmern sind in Tabelle 5 aufgeführt. Ähnliche Expositionen werden erreicht, wenn Lenacapavir subkutan in das Abdomen oder den Oberschenkel verabreicht wird.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Lenacapavir nach oraler und subkutaner Anwendung von Yeytuo bei erwachsenen und jugendlichen Studienteilnehmern

Parameter Durchschnitt (% CV) ^{a,b}	Tag 1 bis Ende von Woche 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 = Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)

a Simulierte Expositionen mittels populationspharmakokinetischer Analyse.

b Die mittleren Lenacapavir-Plasmakonzentrationen erreichten am Tag 2 der vorgeschriebenen Einleitungsdosis den inhibitorischen Quotienten 4 (IQ4; 4-mal größer als die Protein-adjustierte EC₉₅ *in vitro*), der mit einer signifikanten antiviralen Aktivität assoziiert war, und wurden über IQ4 während des gesamten Dosierungsintervalls von 26 Wochen aufrechterhalten.

Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das Verteilungsvolumen von Lenacapavir im Steady State 1 657 Liter. Lenacapavir ist hochgradig an Plasmaproteine gebunden (99,8 %).

Biotransformation

Nach einer intravenösen Einzeldosis von radiomarkiertem Lenacapavir bei gesunden Probanden wurden 76 % der gesamten Radioaktivität in den Fäzes und < 1 % im Urin wiedergefunden. Unverändertes Lenacapavir war der vorherrschende Anteil im Plasma (69 %) und den Fäzes (33 %). Bei der Lenacapavir-Elimination spielte die Metabolisierung eine untergeordnete Rolle. Lenacapavir wurde mittels Oxidation, N-Dealkylierung, Hydrogenierung, Amidhydrolyse, Glucuronidierung, Hexose-Konjugation, Pentose-Konjugation und Glutathion-Konjugation metabolisiert, vorwiegend über CYP3A und UGT1A1. Kein einzelner zirkulierender Metabolit machte > 10 % der arzneimittelbezogenen Exposition im Plasma aus.

Elimination

Die mediane Halbwertszeit nach oraler bzw. subkutaner Anwendung betrug 10 bis 12 Tage bzw. 8 bis 12 Wochen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug die systemische Clearance von Lenacapavir 3,4 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach oraler Anwendung ist nicht-linear und im Dosisbereich von 50 bis 1 800 mg weniger als dosisproportional.

Die Pharmakokinetik einer Lenacapavir-Einzeldosis nach subkutaner Injektion (309 mg/ml) ist im Dosisbereich von 309 bis 927 mg dosisproportional.

Sonstige besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Geschlechtsidentität, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit Daten aus Studien mit Erwachsenen, einschließlich einer begrenzten Anzahl älterer Patienten (n = 19; ≥ 65 bis 78 Jahre), und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg erbrachte keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Lenacapavir aufgrund des Alters, des bei der Geburt zugewiesenen Geschlechts, der Geschlechtsidentität, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Gewichts.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Phase-1-Studie bei Studienteilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) untersucht. Die mittlere Lenacapavir-Exposition (gesamt und ungebunden) war bei Personen mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) in Bezug auf AUC_{inf} bzw. C_{max} um das 1,47- bis 2,84-Fache bzw. 2,61- bis 5,03-Fache höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Expositions-Wirkungsbeziehung von Lenacapavir wird dieser Anstieg jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde nicht bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 300-mg-Einzeldosis Lenacapavir wurde in einer gesonderten Studie bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 15 und < 30 ml/Minute) untersucht. Die Exposition gegenüber Lenacapavir war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion erhöht (84 % bzw. 162 % in Bezug auf AUC_{inf} bzw. C_{max}); die Erhöhung wurde jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Die Pharmakokinetik von Lenacapavir wurde bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da Lenacapavir zu ca. 99,8 % proteingebunden ist, ist nicht zu erwarten, dass die Dialyse die Lenacapavir-Exposition ändert.

Schwangerschaft

Im Vergleich zu den Lenacapavir-Expositionen bei nicht schwangeren Studienteilnehmerinnen wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Lenacapavir-Exposition während der Schwangerschaft und nach der Geburt beobachtet.

Stillzeit

Das mediane (Q1, Q3) Verhältnis zwischen der Lenacapavir-Konzentration in der Muttermilch und im mütterlichen Plasma betrug bei Studienteilnehmerinnen ($n = 102$ gematchte Paare), die Yeytuo erhielten, 0,52 (0,38; 0,77). Die mediane (Q1, Q3) Konzentration im Plasma von Säuglingen ($n = 98$) betrug 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), im Vergleich zur medianen (Q1, Q3) Konzentration nach Matching im mütterlichen Plasma ($n = 96$) von 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Das mediane (Q1, Q3) Verhältnis zwischen der Lenacapavir-Konzentration im Plasma von Säuglingen ($n = 98$ gematchte Paare), die von Studienteilnehmerinnen gestillt wurden, die Yeytuo erhielten, und im Plasma der Mutter betrug 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten zu Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lenacapavir zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Lenacapavir zeigte in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen in Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag einmal alle 13 Wochen, was Expositionen entspricht, die etwa 88-fach über der Exposition des empfohlenen humantherapeutischen Dosisbereichs lagen, kein kanzerogenes Potenzial.

In einer Studie über 2 Jahre zur Karzinogenität bei Ratten zeigten sich bei Tieren, denen einmal alle 13 Wochen eine 927-mg/kg-Dosis verabreicht wurde, an den Injektionsstellen durch die Lenacapavir-Behandlung induzierte subkutane primäre Sarkome, die mit Fibrose und Entzündung assoziiert waren. Bei 11/110 Tieren traten Sarkome bei der hohen Dosis auf, wobei jedes Tier bis zu 16 Injektionsstellen hatte – dies entspricht einer Inzidenz von < 1 % aller Injektionsstellen bei den Tieren mit der hohen Dosis. Die Arzneimittelkonzentrationen an den Injektionsdepotstellen sind schwer zu bestimmen, aber systemisch entspricht die 927-mg/kg-Dosis dem 44-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Beim *No-Observed-Adverse-Effect-Level* (NOAEL, Dosis

ohne beobachtete schädliche Wirkung) entspricht die 309-mg/kg-Dosis dem 25-Fachen der Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis. Ratten sind anfällig für Sarkombildung an der subkutanen Injektionsstelle; eine klinische Relevanz kann jedoch in Anbetracht der langen Verweildauer des Arzneimitteldepots beim Menschen nicht ausgeschlossen werden. Bei systemischer Exposition von Lenacapavir traten bei keiner Dosierung Neoplasmen auf.

Bei Ratten und Kaninchen, die während der Trächtigkeit Lenacapavir erhalten hatten, wurden keine toxikologisch signifikanten Auswirkungen auf die entwicklungsbezogenen Endpunkte der Nachkommen beobachtet.

Bei Ratten wurde die männliche und weibliche Fertilität bei Lenacapavir-Expositionen bis zum 9-Fachen (männliche Tiere) und 6-Fachen (weibliche Tiere) der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten und Kaninchen wurde die embryofetale Entwicklung bei Expositionen bis zum 20- bzw. 159-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde die prä- und postnatale Entwicklung bei Expositionen bis zum 6-Fachen der menschlichen Exposition bei der beim Menschen empfohlenen Dosis nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Copovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572)
Poloxamer

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Yeytuo-Tabletten sind in einer weißen Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Polyesterspirale und Silicagel-Trockenmittel verpackt. Jede Flasche ist mit einem weißen, kindersicheren Polypropylen-Schraubdeckel mit durchgehendem Gewinde und einer induktionsversiegelten, aluminiumbeschichteten Einlage verschlossen. Packungen mit 4 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1976/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (INJEKTIONSLösUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 464 mg Injektionslösung
Lenacapavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 463,5 mg Lenacapavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Macrogol (E1521) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

2 Einzeldosis-Durchstechflaschen
2 Aufziehkanülen
2 Spritzen
2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur subkutanen Anwendung.

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1976/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (INJEKTIONSLösUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Yeytuo 464 mg Injektionslösung
Lenacapavir
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANLEITUNGSKARTE ZUR ANWENDUNG NUR FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL (INJEKTIONSLösUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 464 mg Injektionslösung
Lenacapavir

2. WIRKSTOFF(E)

463,5 mg/1,5 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nur für medizinisches Fachpersonal
ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG

DURCHSTECHFLASCHE x2



SPRITZE x2



18G-AUFZIEHKANÜLE, 40 mm, x2



22G-INJEKTIONSNADEL, 13 mm, x2



HINWEIS: Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

ACHTUNG!

- **ZWEI 1,5 ml Injektionen** sind für eine vollständige Dosis erforderlich.
- Die 18G-Aufziehkanüle ist **nur für die Entnahme** bestimmt.

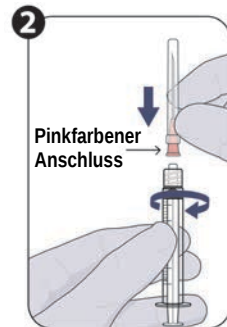
Stellen Sie sicher, dass:

- die Durchstechflasche und die vorbereitete Spritze eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthalten
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

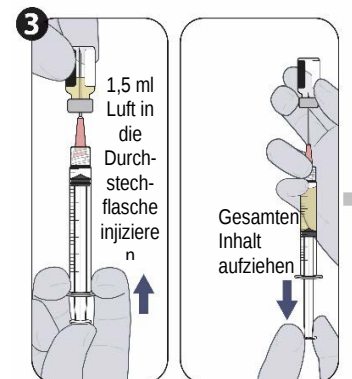
Durchstechflasche vorbereiten



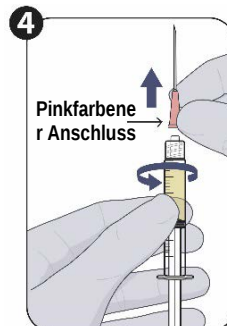
18G-Aufziehkanüle auf die Spritze aufsetzen



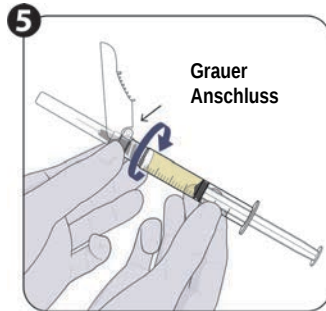
Spritze aufziehen



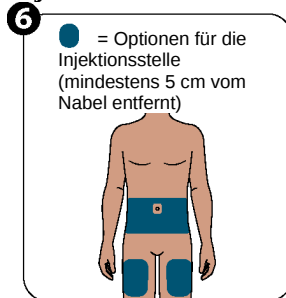
18G-Aufziehkanüle von der Spritze entfernen



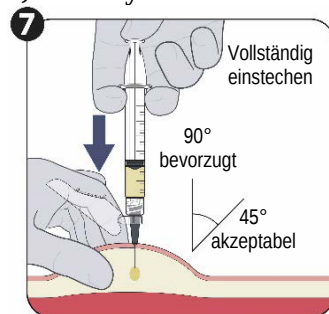
22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen



Injektionsstelle auswählen und reinigen



1,5 ml Yeytuo subkutan injizieren



2. Injektion verabreichen



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETT VON FLASCHE UND UMKARTON (FILMTABLETTEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 300 mg Filmtabletten
Lenacapavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

4 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1976/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Yeytuo [nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal [Nur Umkarton].

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN
[Nur Umkarton]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (INJEKTIONSLösUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 464 mg Injektionslösung
Lenacapavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 463,5 mg Lenacapavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Macrogol (E1521) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

2 Einzeldosis-Durchstechflaschen
2 Aufziehkanülen
2 Spritzen
2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1976/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANLEITUNGSKARTE ZUR ANWENDUNG NUR FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL (INJEKTIONSLösUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yeytuo 464 mg Injektionslösung
Lenacapavir

2. WIRKSTOFF(E)

463,5 mg/1,5 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nur für medizinisches Fachpersonal
ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG

DURCHSTECHFLASCHE x2



SPRITZE x2



18G-AUFZIEHKANÜLE, 40 mm, x2



22G-INJEKTIONSNADEL, 13 mm, x2



HINWEIS: Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

ACHTUNG!

- **ZWEI subkutane 1,5 ml Injektionen** sind für eine vollständige Dosis erforderlich.
- Die 18G-Aufziehkanüle ist **nur für die Entnahme** bestimmt.

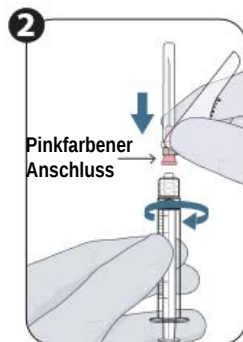
Stellen Sie sicher, dass:

- die Durchstechflasche und die vorbereitete Spritze eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthalten
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

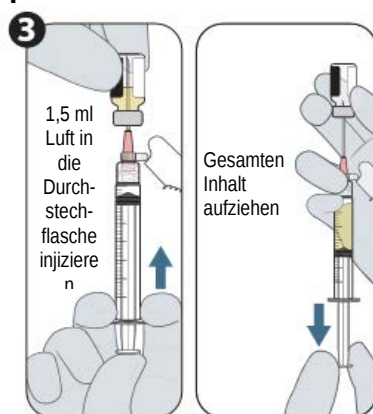
Durchstechflasche vorbereiten



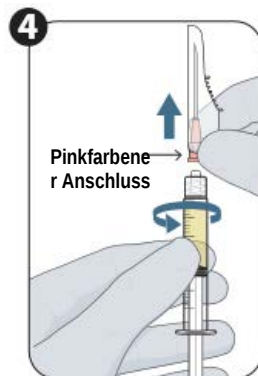
18G-Aufziehkanüle auf die Spritze aufsetzen



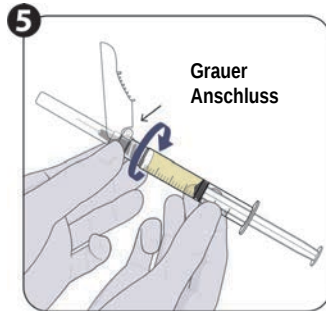
Spritze aufziehen



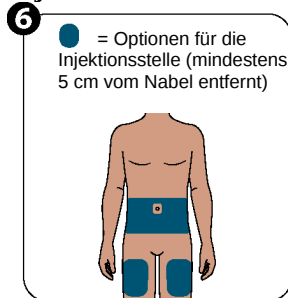
18G-Aufziehkanüle von der Spritze entfernen



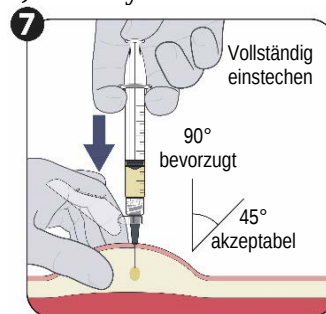
22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen



Injektionsstelle auswählen und reinigen



1,5 ml Yeytuo subkutan injizieren



2. Injektion verabreichen



B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Yeytuo 464 mg Injektionslösung

Lenacapavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Yeytuo beachten?
3. Wie ist Yeytuo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?

Yeytuo enthält den Wirkstoff Lenacapavir. Dies ist ein lang wirkendes antiretrovirales Arzneimittel, das auch als Capsid-Inhibitor bezeichnet wird. Lenacapavir, der Wirkstoff in Yeytuo, bindet an Proteine auf der Hülle des HIV-1 und unterbindet dadurch dessen Fähigkeit, sich zu vermehren und zu verbreiten.

Yeytuo wird zur **Vorbeugung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen** mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet, die einem erhöhten Risiko für eine Ansteckung mit HIV-1 ausgesetzt sind. Dies wird als *Präexpositionsprophylaxe (PrEP)* bezeichnet. Es sollte in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Yeytuo beachten?

Yeytuo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Lenacapavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **nicht wissen, ob Sie HIV haben. Sie müssen sich testen lassen**, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben. Yeytuo kann HIV nur dann vorbeugen, wenn Sie es noch nicht haben.
- wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
 - **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
 - **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **dürfen Sie Yeytuo nicht erhalten; informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Die Anwendung von Yeytuo alleine reicht möglicherweise nicht aus, um eine Ansteckung mit HIV zu verhindern. Ergreifen Sie zusätzliche Maßnahmen zur HIV-Prävention, während Sie Yeytuo erhalten.**
 - Wenden Sie immer Safer-Sex-Praktiken an. Verwenden Sie Kondome, um den Kontakt mit Sperma, Vaginalsekret oder Blut zu reduzieren.
 - Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
 - Lassen Sie sich auf andere sexuell übertragbare Infektionen, wie Syphilis und Gonorrhoe testen. Diese Infektionen machen Sie anfälliger für eine HIV-Infektion.
- **Lassen Sie sich auf HIV testen**, wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie dazu auffordert. Sie müssen sich testen lassen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion, um sicherzustellen, dass Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel HIV-negativ bleiben.
- **Halten Sie alle Termine ein**, um Ihre Yeytuo-Injektionen pünktlich zu erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie darüber nachdenken, die Injektionen zu beenden: Ein Beenden der Injektionen kann Ihr Risiko für eine Ansteckung mit HIV erhöhen. Wenn Sie die Injektionen beenden oder geplante Injektionen versäumen, müssen Sie möglicherweise andere Arzneimittel anwenden oder Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um das Risiko für eine Ansteckung mit HIV und die mögliche Entwicklung einer Virusresistenz zu verringern.
- **Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit**, wenn Sie glauben, dass Sie sich mit HIV angesteckt haben. Es kann sein, dass der Arzt oder das medizinische Fachpersonal weitere Tests durchführen möchte, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben.
- Wenn Sie eine grippeähnliche Erkrankung bekommen, könnte dies bedeuten, dass Sie sich kürzlich mit HIV angesteckt haben. Dies können Anzeichen einer HIV-Infektion sein:
 - Müdigkeit
 - Fieber
 - Gelenk- oder Muskelschmerzen
 - Kopfschmerzen
 - Erbrechen oder Durchfall
 - Ausschlag
 - Nachtschweiß
 - vergrößerte Lymphknoten im Hals oder in der Leiste

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über jede grippeähnliche Erkrankung**, die entweder im Monat vor Beginn der Behandlung mit Yeytuo oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung mit Yeytuo auftritt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Sie sich vor einer HIV-Übertragung schützen können.

- **Yeytuo-Injektion ist ein lang wirkendes Arzneimittel**
Wenn Sie die Yeytuo-Injektionen beenden, kann Lenacapavir (der Wirkstoff in Yeytuo) noch ein Jahr oder länger nach der letzten Injektion in Ihrem Körper verbleiben, **aber die Menge in Ihrem Körper kann zu gering sein, um Sie vor einer HIV-Übertragung zu schützen.**
- **Reaktionen an der Stelle, wo Yeytuo injiziert wurde**
→ An der Injektionsstelle können Verhärtungen oder Knötchen auftreten. In manchen Fällen blieben diese Knötchen länger als ein Jahr bestehen und bilden sich unter Umständen in einigen Fällen nicht

zurück. Sollte diese Nebenwirkung zum Zeitpunkt der nächsten Injektion nicht abgeklungen sein, informieren Sie Ihren Arzt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Personen angewendet werden, die weniger als 35 kg wiegen, da es bei diesen Personen bisher nicht untersucht wurde.

Anwendung von Yeytuo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Bei der Anwendung von Yeytuo mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Möglicherweise wirken Yeytuo oder die anderen Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

Arzneimittel, die niemals zusammen mit Yeytuo eingenommen werden dürfen:

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **lassen Sie die Yeytuo-Injektion nicht bei sich anwenden und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rifabutin oder Rifapentin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Oxcarbazepin oder Phenobarbital
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonie), die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Sildenafil oder Tadalafil
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, das den folgenden Wirkstoff enthält:
 - Vardenafil
- Kortikosteroide (auch als „Steroide“ bekannt), die oral eingenommen oder als Injektion verabreicht werden, zur Behandlung von Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen entzündlichen Erkrankungen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dexamethason oder Hydrocortison/Cortison
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Lovastatin oder Simvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, die den folgenden Wirkstoff enthalten:
 - Digoxin
- Schlafmittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Midazolam oder Triazolam

- Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen** oder wenn Sie während der Behandlung mit Yeytuo mit der Einnahme eines dieser Arzneimittel beginnen. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Yeytuo ist ein lang wirkendes Arzneimittel. Wenn Sie sich nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal dafür entscheiden, Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen, sollten Sie wissen, dass geringe Mengen Lenacapavir über viele Monate nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper verbleiben können. Einige andere Arzneimittel können von den niedrigen Lenacapavir-Spiegeln in Ihrem Körper beeinflusst werden, wenn Sie diese innerhalb von 9 Monaten nach Ihrer letzten Yeytuo-Injektion anwenden. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob Sie diese Arzneimittel sicher einnehmen können, nachdem Sie die Behandlung mit Yeytuo abgebrochen haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Yeytuo einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Yeytuo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Yeytuo anzuwenden?

Ihr HIV-Testergebnis muss negativ ausfallen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion.

Sie werden Tabletten einnehmen, und Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zu Beginn der Behandlung mit Yeytuo Injektionen unter die Haut (subkutan) verabreichen. Anschließend erhalten Sie alle 6 Monate weitere Injektionen.

Tag 1:

- Einnahme von **zwei Tabletten**. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden. Die beiden Injektionen werden gleichzeitig in einem Abstand von mindestens 5 Zentimetern zueinander entweder in den Bauch oder den Oberschenkel verabreicht.

Tag 2:

- Einnahme von **zwei Tabletten**, wie oben angegeben.

Alle 6 Monate:

- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, wie oben angegeben.

Wenn Sie die Tablette nicht im Ganzen schlucken können, können Sie sie in zwei Hälften teilen. Nehmen Sie beide Hälften der Tablette nacheinander ein, um die vollständige Dosis zu erhalten. Bewahren Sie die geteilte Tablette nicht auf.

Es ist wichtig, dass Sie **Ihre geplanten Termine alle 6 Monate (26 Wochen) einhalten**, um Ihre Yeytuo-Injektionen zu erhalten. Auf diese Weise schützen Sie sich weiterhin vor einer Ansteckung mit HIV.

- Vereinbaren Sie einen Termin mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, um sicherzustellen, dass Sie Ihre nächsten Injektionen pünktlich erhalten.
- Sie müssen Ihre nächsten Injektionen innerhalb von 28 Wochen nach Ihrer letzten Injektion erhalten.

Wenn Sie mehr Yeytuo-Injektionen erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Sie zu viel davon erhalten. Wenn Sie sich Sorgen machen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie einen Termin für eine Yeytuo-Injektion versäumen

- Wenn Sie glauben, dass Sie einen Termin für Ihre Injektionen nicht wahrnehmen können, setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen. Wenn Sie Ihren geplanten Injektionstermin verschieben müssen, besteht die Möglichkeit, stattdessen vorübergehend Yeytuo-Tabletten einzunehmen.
- **Einnahme von Yeytuo-Tabletten, wenn Sie einen Injektionstermin verschieben müssen**
 - **Nehmen Sie alle 7 Tage eine Tablette ein, bis Ihre Injektionen wieder aufgenommen werden.** Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
 - Es ist wichtig, die Einnahme von Yeytuo so fortzusetzen, wie es Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal empfiehlt.

Wenn Sie die Einnahme der Tabletten vergessen oder erbrechen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage der Yeytuo-Tabletten, um zu erfahren, was Sie tun sollten.

Brechen Sie die Anwendung der Yeytuo-Injektionen nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Setzen Sie die Anwendung der Yeytuo-Injektionen so lange fort, wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal dies empfiehlt. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal rät Ihnen dazu. Wenn Sie die Yeytuo-Injektionen oder die Einnahme der Tabletten versäumen, erhöht sich Ihr Risiko, HIV zu bekommen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- **Reaktionen an der Stelle, an der Yeytuo injiziert wurde**

Folgende Symptome können auftreten:

- Verhärtung oder Knötchen, die möglicherweise länger als andere Reaktionen an der Injektionsstelle fortbestehen oder sich nicht zurückbilden
- Schmerzen und Missbehagen
- Entzündungsreaktion wie z. B. Rötung, Juckreiz und Schwellung
- offene Stelle auf der Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verw.bis“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yeytuo enthält

Der Wirkstoff ist: Lenacapavir. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 463,5 mg Lenacapavir.

Die sonstigen Bestandteile sind

Macrogol (E1521), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Yeytuo aussieht und Inhalt der Packung

Yeytuo-Injektionslösung (Injektion) ist eine klare, gelbe bis braune Lösung ohne sichtbare Partikel. Yeytuo ist in zwei Durchstechflaschen aus Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung erhältlich. Diese Durchstechflaschen befinden sich in einem Injektionskit, das auch 2 Aufziehkanülen (mit denen Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal Yeytuo aus der Durchstechflasche entnehmen kann), 2 Einwegspritzen und 2 Injektionsnadeln enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Anleitung zur Anwendung - Yeytuo 464 mg Injektionslösung
(Aufziehkanüle ohne Sicherheitsschutz)**

Jede Packung enthält

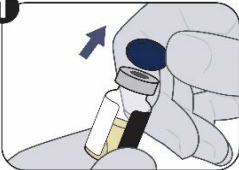
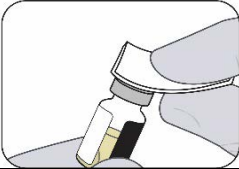
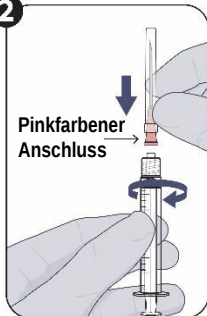
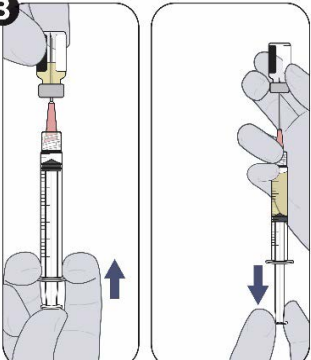
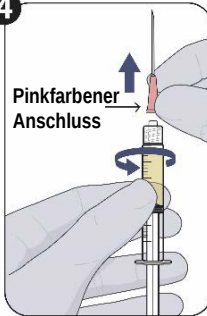
2 x Durchstechflaschen	
2 x Einwegspritzen	
2 x 18G-Aufziehkanülen, 40 mm	
2 x 22G-Injektionsnadeln, 13 mm	

Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

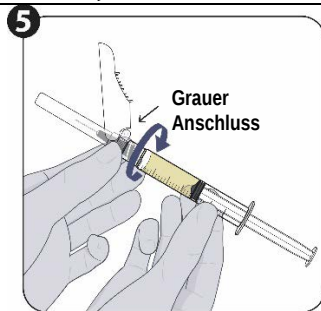
Zwei 1,5 ml subkutane Injektionen sind erforderlich, um die vollständige Dosis zu verabreichen. Die 18G-Aufziehkanüle ist **nur für die Entnahme** bestimmt.

Stellen Sie sicher, dass:

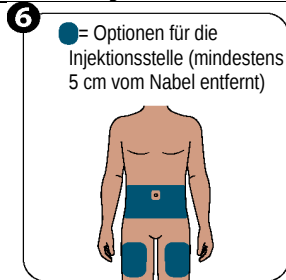
- die Durchstechflasche eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthält
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

1. Durchstechflasche vorbereiten	
 	Kappe entfernen.
	Stopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen.
2. 18G-Aufziehkanüle auf die Spritze aufsetzen	
	
3. Spritze aufziehen	
	• 1,5 ml Luft in die Durchstechflasche injizieren. • Den gesamten Inhalt aufziehen.
4. 18G-Aufziehkanüle von der Spritze entfernen	
	

5. 22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen

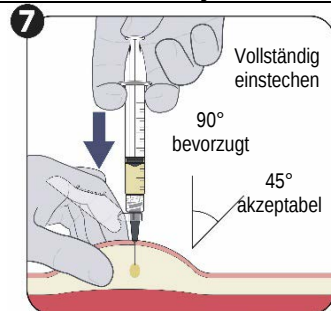


6. Injektionsstelle auswählen und reinigen



Optionen für die Injektionsstelle (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt)

7. 1,5 ml Yeytuo subkutan injizieren



8. 2. Injektion verabreichen



Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Yeytuo 464 mg Injektionslösung

Lenacapavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Yeytuo beachten?
3. Wie ist Yeytuo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?

Yeytuo enthält den Wirkstoff Lenacapavir. Dies ist ein lang wirkendes antiretrovirales Arzneimittel, das auch als Capsid-Inhibitor bezeichnet wird. Lenacapavir, der Wirkstoff in Yeytuo, bindet an Proteine auf der Hülle des HIV-1 und unterbindet dadurch dessen Fähigkeit, sich zu vermehren und zu verbreiten.

Yeytuo wird zur **Vorbeugung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen** mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet, die einem erhöhten Risiko für eine Ansteckung mit HIV-1 ausgesetzt sind. Dies wird als *Präexpositionsprophylaxe (PrEP)* bezeichnet. Es sollte in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Yeytuo beachten?

Yeytuo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Lenacapavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **nicht wissen, ob Sie HIV haben. Sie müssen sich testen lassen**, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben. Yeytuo kann HIV nur dann vorbeugen, wenn Sie es noch nicht haben.
- wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
 - **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
 - **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **dürfen Sie Yeytuo nicht erhalten; informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Die Anwendung von Yeytuo alleine reicht möglicherweise nicht aus, um eine Ansteckung mit HIV zu verhindern. Ergreifen Sie zusätzliche Maßnahmen zur HIV-Prävention, während Sie Yeytuo erhalten.**
 - Wenden Sie immer Safer-Sex-Praktiken an. Verwenden Sie Kondome, um den Kontakt mit Sperma, Vaginalsekret oder Blut zu reduzieren.
 - Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
 - Lassen Sie sich auf andere sexuell übertragbare Infektionen, wie Syphilis und Gonorrhoe testen. Diese Infektionen machen Sie anfälliger für eine HIV-Infektion.
- **Lassen Sie sich auf HIV testen**, wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie dazu auffordert. Sie müssen sich testen lassen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion, um sicherzustellen, dass Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel HIV-negativ bleiben.
- **Halten Sie alle Termine ein**, um Ihre Yeytuo-Injektionen pünktlich zu erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie darüber nachdenken, die Injektionen zu beenden: Ein Beenden der Injektionen kann Ihr Risiko für eine Ansteckung mit HIV erhöhen. Wenn Sie die Injektionen beenden oder geplante Injektionen versäumen, müssen Sie möglicherweise andere Arzneimittel anwenden oder Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um das Risiko für eine Ansteckung mit HIV und die mögliche Entwicklung einer Virusresistenz zu verringern.
- **Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit**, wenn Sie glauben, dass Sie sich mit HIV angesteckt haben. Es kann sein, dass der Arzt oder das medizinische Fachpersonal weitere Tests durchführen möchte, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben.
- Wenn Sie eine grippeähnliche Erkrankung bekommen, könnte dies bedeuten, dass Sie sich kürzlich mit HIV angesteckt haben. Dies können Anzeichen einer HIV-Infektion sein:
 - Müdigkeit
 - Fieber
 - Gelenk- oder Muskelschmerzen
 - Kopfschmerzen
 - Erbrechen oder Durchfall
 - Ausschlag
 - Nachtschweiß
 - vergrößerte Lymphknoten im Hals oder in der Leiste

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über jede grippeähnliche Erkrankung**, die entweder im Monat vor Beginn der Behandlung mit Yeytuo oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung mit Yeytuo auftritt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Sie sich vor einer HIV-Übertragung schützen können.

- **Yeytuo-Injektion ist ein lang wirkendes Arzneimittel**
Wenn Sie die Yeytuo-Injektionen beenden, kann Lenacapavir (der Wirkstoff in Yeytuo) noch ein Jahr oder länger nach der letzten Injektion in Ihrem Körper verbleiben, **aber die Menge in Ihrem Körper kann zu gering sein, um Sie vor einer HIV-Übertragung zu schützen.**
- **Reaktionen an der Stelle, wo Yeytuo injiziert wurde**
→ An der Injektionsstelle können Verhärtungen oder Knötchen auftreten. In manchen Fällen blieben diese Knötchen länger als ein Jahr bestehen und bildeten sich unter Umständen in einigen Fällen

nicht zurück. Sollte diese Nebenwirkung zum Zeitpunkt der nächsten Injektion nicht abgeklungen sein, informieren Sie Ihren Arzt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Personen angewendet werden, die weniger als 35 kg wiegen, da es bei diesen Personen bisher nicht untersucht wurde.

Anwendung von Yeytuo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Bei der Anwendung von Yeytuo mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Möglicherweise wirken Yeytuo oder die anderen Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

Arzneimittel, die niemals zusammen mit Yeytuo eingenommen werden dürfen:

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **lassen Sie die Yeytuo-Injektion nicht bei sich anwenden und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rifabutin oder Rifapentin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Oxcarbazepin oder Phenobarbital
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonie), die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Sildenafil oder Tadalafil
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, das den folgenden Wirkstoff enthält:
 - Vardenafil
- Kortikosteroide (auch als „Steroide“ bekannt), die oral eingenommen oder als Injektion verabreicht werden, zur Behandlung von Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen entzündlichen Erkrankungen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dexamethason oder Hydrocortison/Cortison
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Lovastatin oder Simvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, die den folgenden Wirkstoff enthalten:
 - Digoxin
- Schlafmittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Midazolam oder Triazolam

- Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen** oder wenn Sie während der Behandlung mit Yeytuo mit der Einnahme eines dieser Arzneimittel beginnen. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Yeytuo ist ein lang wirkendes Arzneimittel. Wenn Sie sich nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal dafür entscheiden, Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen, sollten Sie wissen, dass geringe Mengen Lenacapavir über viele Monate nach Ihrer letzten Injektion in Ihrem Körper verbleiben können. Einige andere Arzneimittel können von den niedrigen Lenacapavir-Spiegeln in Ihrem Körper beeinflusst werden, wenn Sie diese innerhalb von 9 Monaten nach Ihrer letzten Yeytuo-Injektion anwenden. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob Sie diese Arzneimittel sicher einnehmen können, nachdem Sie die Behandlung mit Yeytuo abgebrochen haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Yeytuo einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Yeytuo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Yeytuo anzuwenden?

Ihr HIV-Testergebnis muss negativ ausfallen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion.

Sie werden Tabletten einnehmen, und Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zu Beginn der Behandlung mit Yeytuo Injektionen unter die Haut (subkutan) verabreichen. Anschließend erhalten Sie alle 6 Monate weitere Injektionen.

Tag 1:

- Einnahme von **zwei Tabletten**. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden. Die beiden Injektionen werden gleichzeitig in einem Abstand von mindestens 5 Zentimetern zueinander entweder in den Bauch oder den Oberschenkel verabreicht.

Tag 2:

- Einnahme von **zwei Tabletten**, wie oben angegeben.

Alle 6 Monate:

- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, wie oben angegeben.

Wenn Sie die Tablette nicht im Ganzen schlucken können, können Sie sie in zwei Hälften teilen. Nehmen Sie beide Hälften der Tablette nacheinander ein, um die vollständige Dosis zu erhalten. Bewahren Sie die geteilte Tablette nicht auf.

Es ist wichtig, dass Sie **Ihre geplanten Termine alle 6 Monate (26 Wochen) einhalten**, um Ihre Yeytuo-Injektionen zu erhalten. Auf diese Weise schützen Sie sich weiterhin vor einer Ansteckung mit HIV.

- Vereinbaren Sie einen Termin mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, um sicherzustellen, dass Sie Ihre nächsten Injektionen pünktlich erhalten.
- Sie müssen Ihre nächsten Injektionen innerhalb von 28 Wochen nach Ihrer letzten Injektion erhalten.

Wenn Sie mehr Yeytuo-Injektionen erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Sie zu viel davon erhalten. Wenn Sie sich Sorgen machen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie einen Termin für eine Yeytuo-Injektion versäumen

- Wenn Sie glauben, dass Sie einen Termin für Ihre Injektionen nicht wahrnehmen können, setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen. Wenn Sie Ihren geplanten Injektionstermin verschieben müssen, besteht die Möglichkeit, stattdessen vorübergehend Yeytuo-Tabletten einzunehmen.
- **Einnahme von Yeytuo-Tabletten, wenn Sie einen Injektionstermin verschieben müssen**
 - **Nehmen Sie alle 7 Tage eine Tablette ein, bis Ihre Injektionen wieder aufgenommen werden.** Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
 - Es ist wichtig, die Einnahme von Yeytuo so fortzusetzen, wie es Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal empfiehlt.

Wenn Sie die Einnahme der Tabletten vergessen oder erbrechen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage der Yeytuo-Tabletten, um zu erfahren, was Sie tun sollten.

Brechen Sie die Anwendung der Yeytuo-Injektionen nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Setzen Sie die Anwendung der Yeytuo-Injektionen so lange fort, wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal dies empfiehlt. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal rät Ihnen dazu. Wenn Sie die Yeytuo-Injektionen oder die Einnahme der Tabletten versäumen, erhöht sich Ihr Risiko, HIV zu bekommen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- **Reaktionen an der Stelle, an der Yeytuo injiziert wurde**

Folgende Symptome können auftreten:

- Verhärtung oder Knötchen, die möglicherweise länger als andere Reaktionen an der Injektionsstelle fortbestehen oder sich nicht zurückbilden
- Schmerzen und Missbehagen
- Entzündungsreaktion wie z. B. Rötung, Juckreiz und Schwellung
- offene Stelle auf der Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verw.bis“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yeytuo enthält

Der Wirkstoff ist: Lenacapavir. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 463,5 mg Lenacapavir.

Die sonstigen Bestandteile sind

Macrogol (E1521), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Yeytuo aussieht und Inhalt der Packung

Yeytuo-Injektionslösung (Injektion) ist eine klare, gelbe bis braune Lösung ohne sichtbare Partikel. Yeytuo ist in zwei Durchstechflaschen aus Glas mit jeweils 1,5 ml Injektionslösung erhältlich. Diese Durchstechflaschen befinden sich in einem Injektionskit, das auch 2 Aufziehkanülen mit Sicherheitsschutz (mit denen Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal Yeytuo aus der Durchstechflasche entnehmen kann), 2 Einwegspritzen und 2 Injektionsnadeln enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Anleitung zur Anwendung - Yeytuo 464 mg Injektionslösung
(Aufziehkanüle mit Sicherheitsschutz)**

Jede Packung enthält

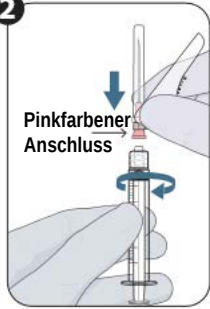
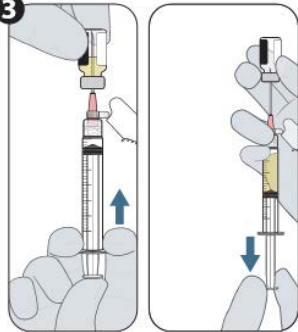
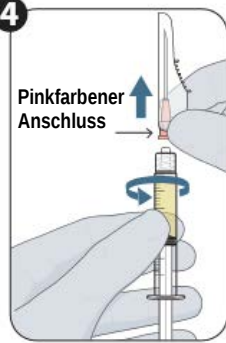
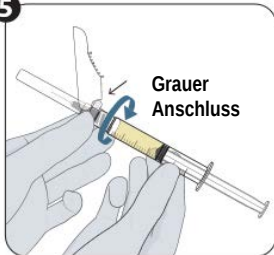
2 x Durchstechflaschen	
2 x Einwegspritzen	
2 x 18G-Aufziehkanülen, 40 mm	
2 x 22G-Injektionsnadeln, 13 mm	

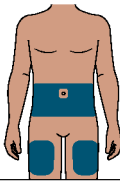
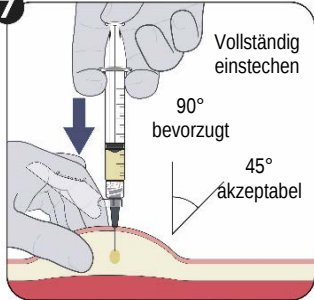
Alle Bestandteile sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Zwei 1,5 ml subkutane Injektionen sind erforderlich, um die vollständige Dosis zu verabreichen. Die 18G-Aufziehkanüle ist **nur für die Entnahme** bestimmt.

Stellen Sie sicher, dass:

- die Durchstechflasche eine **gelbe bis braune Lösung ohne Partikel** enthält
- der Inhalt **nicht beschädigt** ist
- das Arzneimittel **nicht abgelaufen** ist

1. Durchstechflasche vorbereiten	
	Kappe entfernen.
	Stopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen.
2. 18G-Aufziehkanüle auf die Spritze aufsetzen	
	
3. Spritze aufziehen	
	• 1,5 ml Luft in die Durchstechflasche injizieren. • Den gesamten Inhalt aufziehen.
4. 18G-Aufziehkanüle von der Spritze entfernen	
	
5. 22G-Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen, Luftblasen herausdrücken und auf 1,5 ml einstellen	
	

6. Injektionsstelle auswählen und reinigen	
6 ● = Optionen für die Injektionsstelle (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt) 	Optionen für die Injektionsstelle (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt)
7. 1,5 ml Yeytuo subkutan injizieren	
7 	
8. 2. Injektion verabreichen	
8 	

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Yeytuo 300 mg Filmtabletten

Lenacapavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Yeytuo beachten?
3. Wie ist Yeytuo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Yeytuo und wofür wird es angewendet?

Yeytuo enthält den Wirkstoff Lenacapavir. Dies ist ein lang wirkendes antiretrovirales Arzneimittel, das auch als Capsid-Inhibitor bezeichnet wird. Lenacapavir, der Wirkstoff in Yeytuo, bindet an Proteine auf der Hülle des HIV-1-Virus und unterbindet dadurch dessen Fähigkeit, sich zu vermehren und zu verbreiten.

Yeytuo wird zur **Vorbeugung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen** mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet, die einem erhöhten Risiko für eine Ansteckung mit HIV-1 ausgesetzt sind. Dies wird als *Präexpositionsprophylaxe (PrEP)* bezeichnet. Es sollte in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken angewendet werden.

Ihr Arzt wird Sie anweisen, Yeytuo-Tabletten einzunehmen, wenn Sie zum ersten Mal Yeytuo-Injektionen erhalten.

Wenn Sie Yeytuo-Injektionen erhalten, aber eine Verzögerung der geplanten Yeytuo-Injektionen zu erwarten ist, können Sie stattdessen Yeytuo-Tabletten einnehmen, bis Sie die Injektionen wieder erhalten können (siehe Abschnitt 3.).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Yeytuo beachten?

Yeytuo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Lenacapavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **nicht wissen, ob Sie HIV haben. Sie müssen sich testen lassen**, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben. Yeytuo kann HIV nur dann vorbeugen, wenn Sie es noch nicht haben.

- wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
 - **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
 - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **dürfen Sie Yeytuo nicht einnehmen; informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Die Einnahme von Yeytuo alleine reicht möglicherweise nicht aus, um eine Ansteckung mit HIV zu verhindern. Ergreifen Sie zusätzliche Maßnahmen zur HIV-Prävention, während Sie Yeytuo erhalten.**
 - Wenden Sie immer Safer-Sex-Praktiken an. Verwenden Sie Kondome, um den Kontakt mit Sperma, Vaginalsekret oder Blut zu reduzieren.
 - Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
 - Lassen Sie sich auf andere sexuell übertragbare Infektionen, wie Syphilis und Gonorrhoe testen. Diese Infektionen machen Sie anfälliger für eine HIV-Infektion.
- **Lassen Sie sich auf HIV testen**, wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie dazu auffordert. Sie müssen sich testen lassen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion, um sicherzustellen, dass Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel HIV-negativ bleiben.
- **Halten Sie alle Termine ein**, um Ihre Yeytuo-Injektionen pünktlich zu erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie darüber nachdenken, die Injektionen zu beenden: Ein Beenden der Injektionen kann Ihr Risiko für eine Ansteckung mit HIV erhöhen. Wenn Sie die Injektionen beenden oder geplante Injektionen versäumen, müssen Sie möglicherweise andere Arzneimittel anwenden oder Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um das Risiko für eine Ansteckung mit HIV und die mögliche Entwicklung einer Virusresistenz zu verringern.
- **Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit**, wenn Sie glauben, dass Sie sich mit HIV angesteckt haben. Es kann sein, dass der Arzt oder das medizinische Fachpersonal weitere Tests durchführen möchte, um sicherzustellen, dass Sie sich nicht bereits mit HIV angesteckt haben.
- Wenn Sie eine grippeähnliche Erkrankung bekommen, könnte dies bedeuten, dass Sie sich kürzlich mit HIV angesteckt haben. Dies können Anzeichen einer HIV-Infektion sein:
 - Müdigkeit
 - Fieber
 - Gelenk- oder Muskelschmerzen
 - Kopfschmerzen
 - Erbrechen oder Durchfall
 - Ausschlag
 - Nachtschweiß
 - vergrößerte Lymphknoten im Hals oder in der Leiste

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über jede grippeähnliche Erkrankung**, die entweder im Monat vor Beginn der Behandlung mit Yeytuo oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung mit Yeytuo auftritt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Sie sich vor einer HIV-Übertragung schützen können.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Personen angewendet werden, die weniger als 35 kg wiegen, da es bei diesen Personen bisher nicht untersucht wurde.

Einnahme von Yeytuo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Bei der Einnahme von Yeytuo mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Möglicherweise wirken Yeytuo oder die anderen Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

Arzneimittel, die niemals zusammen mit Yeytuo eingenommen werden dürfen:

- **Rifampicin** zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose
- **Carbamazepin, Phenytoin** zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, **nehmen Sie Yeytuo nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rifabutin oder Rifapentin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Oxcarbazepin oder Phenobarbital
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonie), die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Sildenafil oder Tadalafil
- Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, das den folgenden Wirkstoff enthält:
 - Vardenafil
- Kortikosteroide (auch als „Steroide“ bekannt), die oral eingenommen oder als Injektion verabreicht werden, zur Behandlung von Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen entzündlichen Erkrankungen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Dexamethason oder Hydrocortison/Cortison
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Lovastatin oder Simvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, die den folgenden Wirkstoff enthalten:
 - Digoxin
- Schlafmittel, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Midazolam oder Triazolam
- Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen** oder wenn Sie während der Behandlung mit Yeytuo mit der Einnahme eines dieser Arzneimittel beginnen. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Yeytuo einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Yeytuo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Yeytuo einzunehmen?

Ihr HIV-Testergebnis muss negativ ausfallen, bevor Sie die Behandlung mit Yeytuo beginnen sowie vor jeder Injektion.

Sie werden Tabletten einnehmen, und Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zu Beginn der Behandlung mit Yeytuo Injektionen unter die Haut (subkutan) verabreichen. Anschließend erhalten Sie alle 6 Monate weitere Injektionen.

Tag 1:

- Einnahme von **zwei Tabletten**. Diese können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden. Die beiden Injektionen werden gleichzeitig in einem Abstand von mindestens 5 Zentimetern zueinander entweder in den Bauch oder den Oberschenkel verabreicht.

Tag 2:

- Einnahme von **zwei Tabletten**, wie oben angegeben.

Alle 6 Monate:

- **Zwei Injektionen**, die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, wie oben angegeben.

Wenn Sie die Tablette nicht im Ganzen schlucken können, können Sie sie in zwei Hälften teilen. Nehmen Sie beide Hälften der Tablette nacheinander ein, um die vollständige Dosis zu erhalten. Bewahren Sie die geteilte Tablette nicht auf.

Es ist wichtig, dass Sie **Ihre geplanten Termine alle 6 Monate (26 Wochen) einhalten**, um Ihre Yeytuo-Injektionen zu erhalten. Auf diese Weise schützen Sie sich weiterhin vor einer Ansteckung mit HIV.

- Vereinbaren Sie einen Termin mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, um sicherzustellen, dass Sie Ihre nächsten Injektionen pünktlich erhalten.
- Sie müssen Ihre nächsten Injektionen innerhalb von 28 Wochen nach Ihrer letzten Injektion erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge Yeytuo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zur Beratung. Wenn Sie eine höhere als die empfohlene Dosis von Yeytuo eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Yeytuo-Tabletten auslassen.

Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tabletten einzunehmen, setzen Sie sich bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung.

Wenn Sie sich innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme von Yeytuo-Tabletten übergeben haben, setzen Sie sich bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung und nehmen Sie zwei weitere Tabletten ein. Wenn Sie sich mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Yeytuo übergeben haben, brauchen Sie bis zur geplanten Einnahme der nächsten Tabletten bzw. bis zur nächsten Injektion keine weiteren Tabletten einnehmen.

Wenn Sie einen Termin für eine Yeytuo-Injektion versäumen

- Wenn Sie glauben, dass Sie einen Termin für Ihre Injektionen nicht wahrnehmen können, setzen Sie sich so bald wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen. Wenn Sie Ihren geplanten Injektionstermin ausfallen lassen müssen, besteht die Möglichkeit, stattdessen vorübergehend Yeytuo-Tabletten einzunehmen.
- **Einnahme von Yeytuo-Tabletten, wenn Sie einen Injektionstermin ausfallen lassen müssen**
 - **Nehmen Sie alle 7 Tage eine Tablette ein, bis Ihre Injektionen wieder aufgenommen werden.** Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
 - Es ist wichtig, die Einnahme von Yeytuo so fortzusetzen, wie es Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal empfiehlt.

Brechen Sie die Einnahme von Yeytuo nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen.

Nehmen Sie Yeytuo so lange ein, wie Ihr Arzt es empfiehlt. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Wenn Sie die Yeytuo-Injektionen oder die Einnahme der Tabletten versäumen, erhöht sich Ihr Risiko, HIV zu bekommen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yeytuo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yeytuo enthält

Der Wirkstoff ist: Lenacapavir. Jede Tablette enthält Lenacapavir-Natrium entsprechend 300 mg Lenacapavir.

Die sonstigen Bestandteile sind

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Copovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572), Poloxamer (siehe Abschnitt 2. *Yeytuo enthält Natrium*).

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Yeytuo aussieht und Inhalt der Packung

Yeytuo-Filmtabletten sind beige, kapselförmige Filmtabletten; mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „62L“ auf der anderen Seite. Yeytuo ist in einer Flasche mit 4 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und in der Flasche verbleiben muss. Das Silicagel befindet sich in einer eigenen Verpackung und darf nicht eingenommen werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.