

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yeytuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο εφάπαξ μονής δόσης περιέχει νατριούχο λενακαπαβίρη που ισοδυναμεί με 463,5 mg λενακαπαβίρη σε 1,5 mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές, κίτρινο προς καφέ διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ενέσιμο Yeytuo ενδείκνυται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές για προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) για τη μείωση του κινδύνου σεξουαλικά επίκτητης λοίμωξης από HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από HIV-1, βάρους τουλάχιστον 35 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Yeytuo θα πρέπει να συνταγογραφείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση της πρόληψης του HIV.

Κάθε ένεση θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Όλα τα άτομα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HIV-1 πριν από την έναρξη της λενακαπαβίρης, πριν από κάθε επόμενη ένεση και επιπλέον, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Το αποτέλεσμα της συνδυασμένης εξέτασης αντιγόνου/αντισωμάτων και της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα πρέπει να είναι αρνητικά. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλεύονται να πραγματοποιήσουν και τις δύο εξετάσεις, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA καταστεί διαθέσιμο μετά την έναρξη της λενακαπαβίρης. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη στρατηγική συνδυασμένης εξέτασης που περιλαμβάνει και τις δύο εξετάσεις, οι εξετάσεις θα πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Πριν από την έναρξη του Yeytuo, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εντοπίζουν άτομα για τα οποία ενδείκνυται η απαιτούμενη έναρξη και το πρόγραμμα δοσολόγησης ενέσεων συνέχισης κάθε 6 μήνες και να συμβουλεύουν τα άτομα σχετικά με τη σημασία της τήρησης των προγραμματισμένων επισκέψεων δοσολόγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Το πρόγραμμα δοσολόγησης σε ενήλικες και εφήβους που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg αποτελείται από μια απαιτούμενη δοσολόγηση έναρξης (υποδόριες ενέσεις και από στόματος δισκία), ακολουθούμενη από μία δοσολόγηση συνέχισης κάθε 6 μήνες (υποδόριες ενέσεις) (Πίνακας 1).

Τα από στόματος δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. ΠΧΠ δισκίων Yeytuo).

Πίνακας 1: Πρόγραμμα δοσολόγησης για την έναρξη και τη συνέχιση της λενακαπαβίρης

Ωρα	
Δόση της λενακαπαβίρης: Έναρξη^α	
Ημέρα 1	927 mg υποδόρια ένεση (2 x 1,5 mL ενέσεις ^β) 600 mg από στόματος (2 x 300 mg δισκία)
Ημέρα 2	600 mg από στόματος (2 x 300 mg δισκία)
Δόση της λενακαπαβίρης: Συνέχιση	
Κάθε 6 μήνες (26 εβδομάδες) ^γ +/- 2 εβδομάδες	927 mg υποδόρια ένεση (2 x 1,5 mL ενέσεις ^β)

α Απαιτείται το πλήρες πρόγραμμα δοσολόγησης έναρξης, που αποτελείται από τις υποδόριες ενέσεις και τα από στόματος δισκία. Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης έχει καθοριστεί μόνο με αυτό το πρόγραμμα δοσολόγησης.

β Δύο ενέσεις, με τη δεύτερη ένεση σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από την πρώτη ένεση (βλ. Τρόπος χορήγησης).

γ Από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Παραληφθείσα δόση

Αναμενόμενες καθυστερημένες ενέσεις

Κατά τη διάρκεια της συνέχισης της δοσολόγησης, εάν η προγραμματισμένη 6μηνιαία ένεση αναμένεται να καθυστερήσει περισσότερο από 2 εβδομάδες, τα δισκία λενακαπαβίρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γεφύρωση από στόματος σε προσωρινή βάση (για έως 6 μήνες, εάν χρειάζεται), μέχρι να συνεχιστούν οι ενέσεις. Η από στόματος γεφύρωση θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 26 έως 28 εβδομάδων από την τελευταία ένεση. Το πρόγραμμα δοσολόγησης είναι 300 mg (1 δισκίο) που λαμβάνεται από στόματος μία φορά κάθε 7 ημέρες. Συνεχίστε τη δοσολόγηση της ένεσης συνέχισης εντός 7 ημερών από την τελευταία από στόματος δόση (βλ. Πίνακα 1).

Παραληφθείσες ενέσεις

Κατά τη διάρκεια της περιόδου συνέχισης, εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 28 εβδομάδες από την τελευταία ένεση και τα δισκία λενακαπαβίρης δεν έχουν ληφθεί για την από στόματος γεφύρωση, επανεκκινήστε το πρόγραμμα δοσολόγησης έναρξης από την Ημέρα 1 (βλ. Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης για τους ηλικιωμένους. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λενακαπαβίρης σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 15 mL/min]. Η λενακαπαβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCl < 15 mL/min ή υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης) (βλ. παράγραφο 5.2), συνεπώς η λενακαπαβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτά τα άτομα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης σε άτομα με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Η λενακαπαβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2) και συνεπώς η λενακαπαβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτά τα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν κάτω από 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση μόνο.

Οι ενέσεις λενακαπαβίρης πρέπει να χορηγούνται μόνο υποδορίως στην κοιλιά ή τους μηρούς (δύο ενέσεις, με τη δεύτερη ένεση σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από την πρώτη ένεση) από επαγγελματία υγείας (βλ. παράγραφο 6.6). ΜΗΝ χορηγείτε ενδοδερμικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση, βλ. «Οδηγίες χρήσης» στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Οι «Οδηγίες χρήσης» είναι επίσης διαθέσιμες ως κάρτα στο κιτ ένεσης.

Μετά από ένεση με λενακαπαβίρη, σχηματίζεται μια υποδόρια εναπόθεση φαρμάκου, όπου η λενακαπαβίρη απελευθερώνεται αργά από τη θέση χορήγησης. Σε ορισμένα άτομα, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε οζίδιο στη θέση ένεσης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σε άτομα με άγνωστη κατάσταση HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1, όπως:

- αντιμυκοβακτηριακά: ριφαμικίνη
- αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
- φυτικά προϊόντα: υπέρικο το διάτρητο (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στρατηγική πρόληψης

Το Yeytuo θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την πρόληψη της μόλυνσης από HIV-1 σε άτομα για τα οποία έχει επιβεβαιωθεί η αρνητική δοκιμασία για HIV. Η αρνητική κατάσταση σε HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της λενακαπαβίρης. Τα άτομα θα πρέπει να επανελέγχονται για HIV-1 πριν από κάθε επόμενη ένεση λενακαπαβίρης και επιπλέον, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Εάν πιθανολογείται πρόσφατη έκθεση (<1 μήνα) σε HIV-1 ή εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία λοίμωξη από HIV-1, η κατάσταση του HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ νέου.

Το Yeytuo θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της μόλυνσης από HIV-1 στο πλαίσιο μιας στρατηγικής για τη μείωση του κινδύνου των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ). Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα άτομα για τα οποία η απαιτούμενη έναρξη και κάθε εξάμηνο πρόγραμμα δοσολόγησης ενέσεων συνέχισης είναι κατάλληλα. Η μη τήρηση του απαιτούμενου δοσολογικού προγράμματος έναρξης και συνέχισης (βλ. παράγραφο 4.2) μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση από HIV-1. Τα άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές και υποστήριξη σχετικά με την τήρηση του προγράμματος χορήγησης της λενακαπαβίρης, τη χρήση άλλων μέτρων για την πρόληψη των ΣΜΝ και τη σημασία της εξέτασης για HIV-1 και άλλα ΣΜΝ.

Οι μέσες συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα, οι οποίες σχετίζονται με σημαντική αντιική δραστηριότητα, επιτεύχθηκαν έως την Ημέρα 2 της απαιτούμενης δοσολόγησης έναρξης και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος δόσης των 26 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.2).

Ο ακριβής χρόνος από την έναρξη θεραπείας με λενακαπαβίρη για την PrEP έναντι του HIV-1 έως την επίτευξη μέγιστης προστασίας κατά της λοίμωξης από HIV-1 είναι άγνωστος.

Κίνδυνος αντοχής

Η λενακαπαβίρη μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικό στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής στη λενακαπαβίρη, εάν ένα άτομο προσβληθεί από HIV-1 είτε πριν είτε κατά τη λήψη του Yeytuo ή μετά τη διακοπή του Yeytuo. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος, είναι απαραίτητο να επιβεβαιώνεται η αρνητική δοκιμασία για HIV-1 πριν από κάθε επόμενη ένεση και επιπλέον όπως ενδείκνυται κλινικά. Το Yeytuo από μόνο του δεν αποτελεί ένα πλήρες σχήμα για τη θεραπεία του HIV-1 και έχουν προκύψει μεταλλάξεις σε ορισμένα άτομα με μη ανιχνευμένη λοίμωξη από HIV-1 που λάμβαναν μόνο Yeytuo. Τα άτομα για τα οποία έχει επιβεβαιωθεί ότι πάσχουν από HIV-1 πρέπει να ξεκινήσουν αμέσως ένα πλήρες θεραπευτικό σχήμα για HIV-1, για να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής.

Ιδιότητες μακράς δράσης

Οι εναπομένουσες συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης μπορούν να παραμείνουν στη συστηματική κυκλοφορία των ατόμων για παρατεταμένες περιόδους (έως 12 μήνες ή περισσότερο).

Αυτές οι συγκεντρώσεις ενδέχεται να επηρεάσουν την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλαδή, ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A ή/και P-gr) που ξεκινούν εντός 9 μηνών μετά από την τελευταία υποδόρια δόση της λενακαπαβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν διακοπεί η λενακαπαβίρη και ενδείκνυται κλινικά να συνεχιστεί η PrEP, θα πρέπει να εξεταστούν και να ξεκινήσουν εναλλακτικές μορφές PrEP εντός 28 εβδομάδων από την τελευταία ένεση της λενακαπαβίρης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης με ακατάλληλη χορήγηση

Η ακατάλληλη χορήγηση (ενδοδερμική έγχυση) έχει συσχετιστεί με σοβαρές αντιδράσεις στη θέση ένεσης, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης και του έλκους. Οι ενέσεις του Yeytuo πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Οζίδια και σκληρίες στη θέση ένεσης που δεν επιλύονται ή επιλύονται αργά

Η χορήγηση του Yeytuo ενδέχεται να προκαλέσει τοπικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης (ISR), συμπεριλαμβανομένων οζιδίων και σκληριών. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να ενημερώνει τους ασθενείς ότι ενδέχεται να χρειαστεί περισσότερος χρόνος για να επιλυθούν τα οζίδια και οι σκληρίες στη θέση ένεσης συγκριτικά με άλλες ISR ή ότι μπορεί να μην επιλυθούν καθόλου (βλ. παράγραφο 4.8). Ο μηχανισμός της επιμονής των οζιδίων στη θέση ένεσης σε κάποιους συμμετέχοντες δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά ίσως να σχετίζεται με την παρουσία υποδόριας εναπόθεσης φαρμάκου και με αντίδραση που σχετίζεται με ξένο σώμα στη θέση ένεσης. Οι ISR που δεν επιλύονται θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς των CYP3A και P-gr δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 συνδυαστικά (δηλ. και τα 3 μονοπάτια) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ένεση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης

Η λενακαπαβίρη είναι υπόστρωμα των CYP3A, P-gr και UGT1A1. Οι ισχυροί επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λενακαπαβίρης με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι μέτριοι επαγωγείς των CYP3A και P-gr μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λενακαπαβίρης με μέτριους επαγωγείς των CYP3A και P-gr δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί αναστολείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 συνδυαστικά (δηλ. και τα 3 μονοπάτια) ενδέχεται να αυξήσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα και, ως εκ τούτου, η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ως μονοθεραπεία ή ισχυροί αναστολείς των CYP3A4 και P-gr συνδυαστικά δεν οδηγούν σε κλινικά σημαντική αύξηση στις εκθέσεις στη λενακαπαβίρη.

Επίδραση της λενακαπαβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η λενακαπαβίρη είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A και αναστολέας της P-gr. Συνιστάται προσοχή, εάν η λενακαπαβίρη συγχορηγείται με ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A ή/και της P-gr με στενό θεραπευτικό δείκτη. Η λενακαπαβίρη δεν είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας του BCRP και δεν αναστέλλει το OATP.

Τα κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με τη λενακαπαβίρη ως «θύμα» προέρχονται από μελέτες με από στόματος χορηγούμενη λενακαπαβίρη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων για υποδόρια χορήγηση λενακαπαβίρης.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Yeytuo και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Yeytuo
ANTIMYKOBAKTHPIAKA		
Ριφαμπικίνη ^{α,β} (600 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και επαγωγέας των P-gr και UGT)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ριφαμπουτίνης ή ριφαπεντίνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Yeytuo
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Φαινοτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινοτοΐνης με τη λενακαπαβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη		Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιεπιληπτικά.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπέρικο το διάτρητο (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του υπέρικου του διατρήτου μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Αταζαναβίρη / κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (300 mg/150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας των UGT1A1 και P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Η συγχορήγηση λενακαπαβίρης και ισχυρών αναστολέων των CYP3A, P-gr και UGT1A1 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Εφαβιρένζη ^{β,γ,δ} (600 mg μία φορά την ημέρα) (μέτριος επαγωγέας του CYP3A και επαγωγέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης.
Νταρουναβίρη/ κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (800 mg/150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας και επαγωγέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ^{γ,ε} (25 mg) (υπόστρωμα της P-gr)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Τενοφοβίρη ^{στ} : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ		
Διυδροεργοταμίνη Εργοταμίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση διυδροεργοταμίνης ή εργοταμίνης με τη λενακαπαβίρη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Υεγτυο
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλδεναφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αναστολέων της PDE-5 στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Χρήση αναστολέων της PDE-5 για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: Η συγχορήγηση με ταδαλαφίλη δεν συνιστάται. Χρήση αναστολέων της PDE-5 για τη στυτική δυσλειτουργία: Σιλδεναφίλη: Συνιστάται δόση έναρξης 25 mg. Βαρδεναφίλη: Όχι πάνω από 5 mg σε διάστημα 24 ωρών. Ταδαλαφίλη: - Για χρήση ανάλογα με τις ανάγκες: όχι πάνω από 10 mg κάθε 72 ώρες - Για χρήση μία φορά την ημέρα: η δόση να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (συστηματικά)		
Δεξαμεθαζόνη Υδροκορτιζόνη/κορτιζόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη. Οι συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν κατά τη συγχορήγηση με συστηματική δεξαμεθαζόνη.	Η συγχορήγηση της λενακαπαβίρης με κορτικοστεροειδή, η έκθεση στα οποία αυξάνεται σημαντικά από τους αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου Cushing και καταστολής των επινεφριδίων. Ξεκινήστε με τη χαμηλότερη δόση έναρξης και τιτλοποιήστε προσεκτικά, παρακολουθώντας ταυτόχρονα την ασφάλεια. Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση συστηματικής δεξαμεθαζόνης με τη λενακαπαβίρη, ειδικότερα για μακροχρόνια χρήση. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά κορτικοστεροειδή.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Ξεκινήστε τη λοβαστατίνη και τη σιμβαστατίνη με τη χαμηλότερη δόση έναρξης και τιτλοποιήστε προσεκτικά, παρακολουθώντας ταυτόχρονα την ασφάλεια (π.χ. μυοπάθεια).
Ατορβαστατίνη		Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης.
Πιταβαστατίνη ^{γ,ε} (μονή δόση 2 mg, ταυτόχρονα ή 3 ημέρες μετά τη λενακαπαβίρη) (υπόστρωμα του OATP)	Πιταβαστατίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πιταβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης.
Ροσουβαστατίνη ^{γ,ε} (μονή δόση 5 mg) (υπόστρωμα του BCRP και OATP)	Ροσουβαστατίνη: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Yeytuo
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης της διγοξίνης.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη ^{γ,ε} (μονή δόση 2,5 mg, από στόματος, ταυτόχρονη χορήγηση) (υπόστρωμα του CYP3A)	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-υδροξυμιδαζολάμη ^ε : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μιδαζολάμης ή τριαζολάμης με τη λενακαπαβίρη.
Μιδαζολάμη ^{γ,ε} (μονή δόση 2,5 mg, από στόματος, 1 ημέρα μετά τη λενακαπαβίρη) (υπόστρωμα του CYP3A)	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-υδροξυμιδαζολάμη ^ε : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Τριαζολάμη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της τριαζολάμης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Άμεσα από στόματος αντιπηκτικά (DOAC) Ριβαροξαμπάνη Δαβιγατράνη Εδοξαμπάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση των DOAC στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας, μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης των DOAC. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση μαζί με μέτριους αναστολείς του CYP3A ή/και αναστολείς της P-gr, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του DOAC.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Βορικοναζόλη ^{α,β,η} (400 mg δύο φορές την ημέρα/200 mg δύο φορές την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A)	Λενακαπαβίρη: AUC:↑ 41% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης.
Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της λενακαπαβίρης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη.	
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H2-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Φαμοτιδίνη ^{α,β} (40 mg μία φορά την ημέρα, 2 ώρες πριν από τη λενακαπαβίρη)	Φαμοτιδίνη: AUC:↑ 28% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης φαμοτιδίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Yeytuo
ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ Ή ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αντισυλληπτικά μακράς δράσης: Οξική μεδροξυπρογεστερόνη Ετονογεστρέλη Ενανθική νορεθιστερόνη	Τα παρατηρούμενα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην έκθεση αντισυλληπτικών μακράς δράσης.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος ή μακράς δράσης αντισυλληπτικών.
Από στόματος αντισυλληπτικά: Αιθινυλοιστραδιόλη Προγεστίνες	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των από στόματος αντισυλληπτικών στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	
ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ (θηλυκοποίηση ή αρρενοποίηση)		
Οιστραδιόλη Τεστοστερόνη	Τα παρατηρούμενα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κλινικά σχετικές αλλαγές στην έκθεση σε οιστραδιόλη και τεστοστερόνη.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αυτών των ορμονών του φύλου.
Αντιανδρογόνα Προγεσταγόνα	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	

α Υπό συνθήκες νηστείας.

β Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας μονή δόση λενακαπαβίρης 300 mg χορηγούμενη από στόματος.

γ Υπό συνθήκες σίτισης.

δ Αυτά τα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα είναι ανιχνευτές για τα αναφερόμενα ένζυμα/μεταφορείς και δεν πρέπει να συγχορηγούνται με τη λενακαπαβίρη για την PrEP.

ε Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας μονή δόση λενακαπαβίρης 600 mg. Μετά από σχήμα εφόδου 600 mg δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες, χορηγήθηκαν από στόματος μονές δόσεις λενακαπαβίρης 600 mg με κάθε συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

στ Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μετατρέπεται σε τενοφοβίρη *in vivo*.

ζ Κύριος ενεργός μεταβολίτης της μιδαζολάμης.

η Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας δόση εφόδου βορικοναζόλης 400 mg δύο φορές την ημέρα για μια ημέρα, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 200 mg δύο φορές την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Άτομα με δυνατότητα τεκνοποίησης

Τα άτομα με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται για τις ιδιότητες μακράς δράσης της ένεσης λενακαπαβίρης.

Εάν ένα άτομο σχεδιάζει μια κύηση, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έναρξης ή της συνέχισης του Yeytuo κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να συζητηθούν.

Κύηση

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα (130 εκβάσεις γέννησης) σχετικά με τη χρήση της λενακαπαβίρης σε εγκύους. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo ήταν παρόμοια με τα αναφερόμενα ποσοστά υποβάθρου.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του Yeytuo θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η λενακαπαβίρη ανιχνεύεται στο ανθρώπινο γάλα. Η λενακαπαβίρη ανιχνεύθηκε σε χαμηλά επίπεδα σε βρέφη που θήλασαν από άτομα που έμειναν έγκυες ενώ λάμβαναν το Yeytuo (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της λενακαπαβίρης σε νεογνά/βρέφη.

Το Yeytuo θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το παιδί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λενακαπαβίρης στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση της λενακαπαβίρης στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Yeytuo αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση στη δοκιμή PURPOSE 1 και PURPOSE 2 ήταν οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης (71% και 85% αντίστοιχα).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα ^α	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	αντιδράσεις στη θέση ένεσης ^β

α Συχνότητα με βάση όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα της δοκιμής PURPOSE 1 και PURPOSE 2 (βλ. παράγραφο 5.1) που αποδόθηκαν στη λενακαπαβίρη (ή στη διαδικασία) από τον ερευνητή.

β Περιλαμβάνει οξίδιο στη θέση ένεσης, άλγος, σκληρία, ερύθημα, οίδημα, κνησμό, μώλωπες, αίσθημα καύσου, αποχρωματισμό, οίδημα, έλκος, αιμάτωμα, αιμορραγία και δυσφορία.

Περιγραφή ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με την ένεση

Τοπικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης (ISR)

PURPOSE 1

Στη δοκιμή PURPOSE 1, το 71% των συμμετεχόντων που έλαβαν τη λενακαπαβίρη εμφάνισαν ISR, σε σύγκριση με το 38% των συμμετεχόντων που έλαβαν ενέσεις εικονικού φαρμάκου (και εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης [FTC/TAF] ή εμτρισιταμπίνης/φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης [FTC/TDF]). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες που έλαβαν τη λενακαπαβίρη εμφάνισαν ISR ήπιας (Βαθμού 1, 50%) ή μέτριας (Βαθμού 2, 21%) βαρύτητας. ISR Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 4 (0,2%) συμμετέχοντες και περιλάμβαναν έλκος και οξίδιο. Η λενακαπαβίρη διακόπηκε λόγω ISR σε 4 (0,2%) συμμετέχοντες.

Οξΐδια: Οξΐδιο στη θέση ένεσης αναφέρθηκε στο 66% των συμμετεχόντων που έλαβαν τη λενακαπαβίρη και επιλύθηκε πιο αργά από ό,τι άλλα ISR. Η μέση διάρκεια των οξιδίων ήταν 274 (180, 407) ημέρες. Από τα συμβάντα οξιδίου στη θέση ένεσης που σχετίζονται με τις ενέσεις λενακαπαβίρης κατά την Ημέρα 1, το 70% επιλύθηκαν εντός διάμεσου χρόνου 276 ημερών.

Άλλα ISR: Άλλα ISRS που αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 2% των συμμετεχόντων που έλαβαν τη λενακαπαβίρη ήταν άλγος (34%), οίδημα (5%), σκληρία (4%) και κνησμός (3%). Η διάμεση διάρκεια των ISR, εκτός των οξιδίων και των σκληρύνσεων, ήταν 9 (4 έως 30) ημέρες.

PURPOSE 2

Στη δοκιμή PURPOSE 2, το 85% των συμμετεχόντων που έλαβαν τη λενακαπαβίρη εμφάνισαν ISR, σε σύγκριση με το 70% των συμμετεχόντων που έλαβαν ενέσεις εικονικού φαρμάκου (και FTC/TDF). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες εμφάνισαν ISR ήπιας (Βαθμού 1, 66%) ή μέτριας (Βαθμού 2, 18%) βαρύτητας. ISR Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 14 (0,6%) συμμετέχοντες και περιλάμβαναν έλκος, άλγος, ερύθημα, οίδημα και δερματίτιδα. Η λενακαπαβίρη διακόπηκε λόγω ISR σε 26 (1,2%) συμμετέχοντες.

Οξΐδια: Οξΐδιο στη θέση ένεσης αναφέρθηκε στο 65% των συμμετεχόντων και επιλύθηκε πιο αργά από ό,τι άλλα ISR. Η μέση διάρκεια των οξιδίων ήταν 239 (163, 362) ημέρες. Από τα συμβάντα οξιδίου στη θέση ένεσης που σχετίζονται με τις ενέσεις λενακαπαβίρης κατά την Ημέρα 1, το 70% επιλύθηκαν εντός διάμεσου χρόνου 269 ημερών.

Άλλα ISR: Άλλα ISR που αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 2% των συμμετεχόντων που έλαβαν τη λενακαπαβίρη ήταν άλγος (58%), ερύθημα (18%), σκληρία (16%), οίδημα (7%), κνησμός (4%), μώλωπες (3%) και αίσθημα καύσου (2%). Η διάμεση διάρκεια των ISR, εκτός των οξιδίων και των σκληρύνσεων, ήταν 4 (2 έως 8) ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της λενακαπαβίρης αξιολογήθηκε σε 59 εφήβους ηλικίας 16 έως < 18 ετών και βάρους ≥ 35 kg στη δοκιμή PURPOSE 1 και PURPOSE 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους εφήβους συμφωνούσαν με εκείνες στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το άτομο πρέπει να παρακολουθείται για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Yeytuo αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ατόμου. Δεδομένης της υψηλής πρωτεϊνικής δέσμωσης της λενακαπαβίρης, είναι απίθανο να μπορεί να απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX31

Μηχανισμός δράσης

Η λενακαπαβίρη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας πολλαπλών σταδίων της λειτουργίας του καψιδίου του HIV-1, ο οποίος δεσμεύεται απευθείας στην περιοχή διασύνδεσης των υπομονάδων της πρωτεΐνης καψιδίου (CA). Η λενακαπαβίρη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του HIV-1 επηρεάζοντας τα πολλαπλά, βασικά βήματα του κύκλου ζωής του ιού, συμπεριλαμβανομένων της μεσολαβούμενης από το καψίδιο πυρηνικής πρόσληψης του προϊικού DNA HIV-1 (μέσω του αποκλεισμού της δέσμησης πρωτεϊνών πυρηνικής εισαγωγής στο καψίδιο), της ιικής συγκρότησης και απελευθέρωσης (μέσω παρεμπόδισης της λειτουργίας Gag/Gag-Pol και μείωσης της παραγωγής υπομονάδων CA) και του βασικού σχηματισμού του καψιδίου (μέσω της διατάραξης του ποσοστού σύνδεσης με την υπομονάδα του καψιδίου, με αποτέλεσμα δυσμορφικά καψίδια).

Αντιική δράση και εκλεκτικότητα *in vitro*

Η αντιική δράση της λενακαπαβίρης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMC, πρωτεύοντα μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και σε CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC₅₀ και εκλεκτικότητας (CC₅₀/EC₅₀) κυμαίνονταν από 30 έως 190 pM και 140.000 έως > 1.670.000, αντίστοιχα, για τον ιό HIV-1 αγρίου τύπου (WT). Η προσαρμοσμένη στην πρωτεΐνη τιμή EC₉₅ για τη λενακαπαβίρη ήταν 4 nM (3,87 ng ανά mL) στην T-κυτταρική σειρά T-4 για τον ιό HIV-1 αγρίου τύπου.

Η λενακαπαβίρη εμφάνισε αντιική δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια κατά όλων των ομάδων του HIV-1 (M, N, O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Η λενακαπαβίρη ήταν κατά 15 έως 25 φορές λιγότερο δραστικό έναντι των απομονωθέντων στελεχών του HIV-2 που σχετίζονται με τον HIV-1.

Αντοχή

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Στην κυτταρική καλλιέργεια έχουν επιλεγεί οι παραλλαγές του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στη λενακαπαβίρη. Από τις επιλογές αντοχής *in vitro* με τη λενακαπαβίρη αναγνωρίστηκαν 7 μεταλλάξεις στην CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S και T107N, μεμονωμένα ή σε διπλό συνδυασμό. Η φαινοτυπική ευαισθησία στη λενακαπαβίρη μειώθηκε κατά 4 έως > 3.226 φορές σε σχέση με τον ιό WT.

Σε κλινικές δοκιμές

Σημειώθηκαν 2 νέες λοιμώξεις (λοιμώξεις που εμφανίστηκαν μετά την έναρξη της λενακαπαβίρης για HIV-1 PrEP) μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα της λενακαπαβίρης της δοκιμής PURPOSE 1. Και οι δύο λοιμώξεις σημειώθηκαν μετά την κύρια ανάλυση. Ο προσδιορισμός γονοτύπου σε έναν από τους συμμετέχοντες δεν αποκάλυψε υποκαταστάσεις που σχετίζονταν με την αντοχή του καψιδίου στη λενακαπαβίρη. Ο δεύτερος συμμετέχων είχε ιικά φορτία που ήταν πολύ χαμηλά για τον προσδιορισμό γονοτύπου.

Σημειώθηκαν 3 νέες λοιμώξεις μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα της λενακαπαβίρης της δοκιμής PURPOSE 2. Μία λοίμωξη σημειώθηκε μετά την κύρια ανάλυση. Υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή στη λενακαπαβίρη ανιχνεύθηκαν σε ιούς από τους 3 συμμετέχοντες, 2 με N74D και 1 με Q67H/K70R.

Διασταυρούμενη αντοχή

Η *in vitro* αντιική δράση της λενακαπαβίρης προσδιορίστηκε έναντι ενός ευρέως φάσματος κατευθυνόμενων από τη θέση μεταλλάξεων του HIV-1 και προερχόμενων από ασθενείς απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 με αντοχή στις 4 βασικές κατηγορίες αντιρετροϊκών παραγόντων (NRTI, NNRTI, INSTI και PI, n = 58), καθώς και σε ιούς ανθεκτικούς στους αναστολείς ωρίμανσης (n = 32) και ιούς ανθεκτικούς στην κατηγορία αναστολέων εισόδου (EI) (φοστεμσαβίρη, ιβαλιζουμάβη, μαραβιρόκη και ενφουβιτιδίη, n = 42). Αυτά τα δεδομένα υπέδειξαν ότι

λενακαπαβίρη παρέμεινε πλήρως δραστική έναντι όλων των παραλλαγών που εξετάστηκαν, επιδεικνύοντας έτσι προφίλ μη αλληλεπικαλυπτόμενης αντοχής. Επιπλέον, η αντιική δράση της λενακαπαβίρης σε απομονωθέντα στελέχη ασθενών παρέμεινε ανεπηρέαστη από την παρουσία φυσικών πολυμορφισμών του Gag.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε μια διεξοδική μελέτη QT/QTc παράλληλου σχεδιασμού, η λενακαπαβίρη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στο διάστημα QTcF. Σε υπερθεραπευτικές εκθέσεις στη λενακαπαβίρη (16 φορές υψηλότερες από τις θεραπευτικές εκθέσεις της λενακαπαβίρης), η προβλεπόμενη μέση (ανώτερο διάστημα εμπιστοσύνης 90%) αύξηση στο διάστημα QTcF ήταν 2,6 (4,8) msec και δεν υπήρξε συσχέτιση ($p = 0,36$) μεταξύ των συγκεντρώσεων της λενακαπαβίρης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν και της μεταβολής στο QTcF.

Κλινικά δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λενακαπαβίρης στην πρόληψη της μόλυνσης από HIV-1 αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες, πολυεθνικές δοκιμές (PURPOSE 1 και PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες cisgender. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη λενακαπαβίρη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα δοσολόγησης (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2, $n = 2.134$), μία φορά την ημέρα FTC/TAF ($n = 2.136$) ή μία φορά την ημέρα FTC/TDF ($n = 1.068$) σε αναλογία 2:2:1.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 21 ετών (εύρος, 16-26) και το 99,9% ήταν Μαύροι. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων ήταν παρόμοια με τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε έλεγχο.

Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης διαπιστώθηκε συγκρίνοντας την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα της λενακαπαβίρης με την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα των FTC/TDF. Νέες λοιμώξεις από HIV-1 δεν παρατηρήθηκαν σε κανέναν (0%) από τους συμμετέχοντες στην ομάδα της λενακαπαβίρης σε σύγκριση με 16 (1,5%) συμμετέχοντες στην ομάδα των FTC/TDF. Η λενακαπαβίρη κατέδειξε υπεροχή με μείωση κατά 100% του κινδύνου μόλυνσης από HIV-1 έναντι των FTC/TDF (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Συνολικές εκβάσεις λοίμωξης από HIV-1 στη δοκιμή PURPOSE 1

	Λενακαπαβίρη n = 2.134	FTC/TDF n = 1.068	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Πρόσωπο-έτη	1.939	949	-
Λοιμώξεις από HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 πρόσωπο-έτη)	0 (0,00)	16 (1,69)	Λενακαπαβίρη/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

PURPOSE 2

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε σεξουαλικά ενεργούς άνδρες cisgender, transgender γυναίκες, transgender άνδρες και nonbinary άτομα. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη λενακαπαβίρη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα δοσολόγησης (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2, $n = 2.179$), μία φορά την ημέρα FTC/TAF ($n = 1.086$) σε αναλογία 2:1.

Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 29 έτη (εύρος, 17-74), το 33% ήταν Λευκοί, το 27% ήταν Μαύροι, το 13% ήταν Ασιάτες, το 63% ήταν Ισπανόφωνοι/Λατίνοι, το 22% προσδιορίστηκαν ως άτομα με διαφορετικές ταυτότητες φύλου (transgender γυναίκες, transgender άνδρες και άτομα

nonbinary ως προς το φύλο) και το 1% ήταν άνω των 65 ετών. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων ήταν παρόμοια με τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε έλεγχο.

Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης διαπιστώθηκε συγκρίνοντας την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα της λενακαπαβίρης με την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα των FTC/TDF. Νέες λοιμώξεις από HIV-1 παρατηρήθηκαν σε 2 (0,1%) συμμετέχοντες στην ομάδα της λενακαπαβίρης σε σύγκριση με 9 (0,8%) συμμετέχοντες στην ομάδα των FTC/TDF. Η λενακαπαβίρη κατέδειξε υπεροχή με μείωση κατά 89% έναντι των FTC/TDF (Πίνακας 5). Οι λοιμώξεις από HIV-1 στους δύο συμμετέχοντες που έλαβαν τη λενακαπαβίρη διαγνώστηκαν με τη χρήση τυποποιημένων ορολογικών εξετάσεων HIV.

Πίνακας 5: Συνολικές εκβάσεις λοίμωξης από HIV-1 στη δοκιμή PURPOSE 2

	Λενακαπαβίρη n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Πρόσωπο-έτη	1.938	967	-
Λοιμώξεις από HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 πρόσωπο-έτη)	2 (0,1)	9 (0,93)	Λενακαπαβίρη/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λενακαπαβίρη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Υποδόρια χορήγηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λενακαπαβίρης μετά από υποδόρια χορήγηση ήταν 91% με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Η υποδορίως χορηγούμενη λενακαπαβίρη σχηματίζει μια εναπόθεση φαρμάκου, όπου η λενακαπαβίρη απελευθερώνεται αργά από τη θέση χορήγησης, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 84 ημέρες μετά τη δόση.

Χορήγηση από στόματος

Η λενακαπαβίρη απορροφάται μετά την από στόματος χορήγηση με τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται περίπου 4 ώρες μετά από τη χορήγηση της λενακαπαβίρης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση της λενακαπαβίρης είναι χαμηλή με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού (περίπου 4 έως 7%). Η λενακαπαβίρη είναι υπόστρωμα της P-grp.

Οι τιμές AUC, C_{max} και T_{max} της λενακαπαβίρης ήταν συγκρίσιμες μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος χαμηλών λιπαρών (~400 kcal, 25% λιπαρά) ή ενός γεύματος υψηλών λιπαρών (~1.000 kcal, 50% λιπαρά) σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας. Η από στόματος λενακαπαβίρη μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Οι εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής παραμέτρου του πληθυσμού για τη λενακαπαβίρη μετά την από στόματος χορήγηση και μετά από υποδόρια χορήγηση σε ενήλικες και εφήβους (βάρους τουλάχιστον 35 kg) συμμετέχοντες παρέχονται στον Πίνακα 6. Παρόμοιες εκθέσεις επιτυγχάνονται όταν λενακαπαβίρη χορηγείται υποδορίως στην κοιλιά ή τους μηρούς.

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της λενακαπαβίρης μετά την από στόματος χορήγηση και μετά την υποδόρια χορήγηση σε ενήλικες και εφήβους συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo

Μέση τιμή παραμέτρου (%CV) ^{α,β}	Ημέρα 1 έως το τέλος της Εβδομάδας 26	Σε σταθεροποιημένη κατάσταση
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 = Συντελεστής διακύμανσης

α Προσομοιωμένες εκθέσεις με χρήση ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού.

β Οι μέσες συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα έφθασαν σε ανασταλτικό πηλίκο 4 (IQ4, 4 φορές μεγαλύτερες από την προσαρμοσμένη στην *in vitro* πρωτεΐνη 95% αποτελεσματική συγκέντρωση) που σχετίζεται με σημαντική αντιική δράση μέχρι την Ημέρα 2 της απαιτούμενης δοσολογίας έναρξης και διατηρήθηκαν πάνω από IQ4 έως το διάστημα δοσολόγησης των 26 εβδομάδων.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της λενακαπαβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1.657 λίτρα με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Η λενακαπαβίρη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,8%).

Βιομετασχηματισμός

Μετά από μονή ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης λενακαπαβίρης σε υγιείς συμμετέχοντες, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα και < 1% από τα ούρα. Η αμετάβλητη λενακαπαβίρη ήταν το κυρίαρχο κλάσμα στο πλάσμα (69%) και στα κόπρανα (33%). Ο μεταβολισμός διαδραμάτισε ελάχιστο ρόλο στην αποβολή της λενακαπαβίρης. Η λενακαπαβίρη μεταβολίστηκε μέσω οξείδωσης, N-απαλκυλίωσης, υδρογόνωσης, υδρόλυσης του αμιδίου, γλυκουρονιδίωσης και σύζευξης με εξόζη, σύζευξης με πεντόζη και σύζευξης με γλουταθειόνη, κυρίως μέσω των CYP3A και UGT1A1. Κανένας μεμονωμένος κυκλοφορών μεταβολίτης δεν αντιπροσώπευε > 10% της σχετιζόμενης με το φάρμακο έκθεσης στο πλάσμα.

Αποβολή

Η διάμεση ημίσεια ζωή κατόπιν από στόματος και υποδόριας χορήγησης κυμαινόταν από 10 έως 12 ημέρες και από 8 έως 12 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η συστηματική κάθαρση της λενακαπαβίρης ήταν 3,4 L/h με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική μονής δόσης της λενακαπαβίρης κατόπιν χορήγησης από στόματος είναι μη γραμμική και λιγότερο από ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος 50 έως 1.800 mg.

Η φαρμακοκινητική μονής δόσης της λενακαπαβίρης κατόπιν υποδόριας χορήγησης (309 mg/mL) είναι ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος 309 έως 927 mg.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο, ταυτότητα φύλου, φυλή, εθνικότητα και βάρος

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού με τη χρήση δεδομένων από δοκιμές σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένου ενός περιορισμένου αριθμού ηλικιωμένων συμμετεχόντων (n = 19, ≥ 65 έως 78 ετών), και εφήβους βάρους τουλάχιστον 35 kg δεν εντόπισε κλινικά σχετικές διαφορές στην

έκθεση στη λενακαπαβίρη λόγω ηλικίας, φύλου που αποδίδεται κατά τη γέννηση, ταυτότητας φύλου, φυλής, εθνικότητας ή βάρους.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική της μονής από στόματος δόσης 300 mg λενακαπαβίρης αξιολογήθηκε σε μια ειδική δοκιμή φάσης 1 σε συμμετέχοντες με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Οι μέσες εκθέσεις της λενακαπαβίρης (ολικό και μη δεσμευμένο) ήταν κατά 1,47 έως 2,84 φορές και κατά 2,61 έως 5,03 φορές υψηλότερες για τα AUC_{inf} και C_{max} , αντίστοιχα, σε άτομα με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετική βάσει της σχέσης έκθεσης-ανταπόκρισης της λενακαπαβίρης. Η φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της μονής από στόματος δόσης 300 mg λενακαπαβίρης αξιολογήθηκε σε μια ειδική μελέτη σε συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 και < 30 mL/min). Οι εκθέσεις της λενακαπαβίρης αυξήθηκαν (84% και 162% για τα AUC_{inf} και C_{max} , αντίστοιχα) στους ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η αύξηση δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική. Η φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών υπό αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.2). Δεδομένου ότι η πρωτεϊνική δέσμευση της λενακαπαβίρης είναι περίπου 99,8%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στη λενακαπαβίρη.

Κύηση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη λενακαπαβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό σε σύγκριση με την έκθεση στη λενακαπαβίρη σε μη έγκυες συμμετέχουσες.

Γαλουχία

Η διάμεση (Q_1 , Q_3) συγκέντρωση της λενακαπαβίρης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα προς την αναλογία στο μητρικό πλάσμα στους συμμετέχοντες ($n = 102$ αντιστοιχισμένα ζεύγη) που έλαβαν το Yeytuo ήταν 0,52 (0,38; 0,77). Η διάμεση (Q_1 , Q_3) συγκέντρωση στο πλάσμα του βρέφους ($n = 98$) ήταν 1,63 ng/mL (0,87; 2,85) σε σύγκριση με τη διάμεση (Q_1 , Q_3) αντίστοιχη συγκέντρωση στο μητρικό πλάσμα ($n = 96$) 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Η διάμεση (Q_1 , Q_3) αναλογία πλάσματος βρέφους-μητέρας για τη λενακαπαβίρη σε βρέφη ($n = 98$ αντιστοιχισμένα ζεύγη) που θήλαζαν από συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo ήταν 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Η λενακαπαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο στις συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Η λενακαπαβίρη δεν ήταν καρκινογόνο σε μελέτη διάρκειας 6 μηνών rasH2 διαγονιδιακών ποντικών (σε δόσεις έως τα 300 mg/kg/δόση κάθε 13 εβδομάδες, που οδήγησαν σε εκθέσεις περίπου 88 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη για τους ανθρώπους δόση (RHD)).

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους, υπήρξαν υποδόρια πρωτογενή σαρκώματα επαγόμενα από τη θεραπεία με λενακαπαβίρη και σχετίζονταν με ίνωση και φλεγμονή που παρουσιάστηκαν στη θέση ένεσης σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 927 mg/kg/δόση μία φορά κάθε 13 εβδομάδες. Σε 11/110 ζώα εκδηλώθηκαν σαρκώματα στην υψηλή δόση, όπου κάθε ζώο είχε έως και 16 θέσεις ένεσης, κάτι που αντιστοιχεί σε επίπτωση $<1\%$ των συνολικών θέσεων ένεσης σε

όλα τα ζώα στην υψηλή δόση. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στη δεξαμενή που σχηματίζεται στις θέσεις ένεσης είναι δύσκολο να προσδιοριστούν, αλλά συστηματικά, η δόση των 927 mg/kg αντιστοιχεί στο 44πλάσιο της έκθεσης του ανθρώπου στην RHD. Στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL), η δόση 309 mg/kg αντιστοιχεί στο 25πλάσιο της έκθεσης του ανθρώπου στην RHD. Οι αρουραίοι είναι επιρρεπείς στον σχηματισμό σαρκώματος στη θέση της υποδόριας ένεσης, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί κλινική συσχέτιση λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη διάρκεια της δημιουργούμενης δεξαμενής φαρμάκου στους ανθρώπους. Δεν υπήρξαν νεοπλάσματα που να σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση στη λενακαπαβίρη σε οποιαδήποτε δόση.

Σε νεογνά αρουραίων και κουνελιών που έλαβαν θεραπεία με λενακαπαβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν υπήρξαν σημαντικές τοξικολογικές επιδράσεις στα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την ανάπτυξη.

Σε αρουραίους, η γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών δεν επηρεάστηκε σε εκθέσεις στη λενακαπαβίρη έως 9 φορές (αρσενικά) και 6 φορές (θηλυκά) την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD. Σε αρουραίους και κουνέλια, η εμβρυική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκε σε έκθεση έως 20 και 159 φορές την έκθεση στους ανθρώπους, αντίστοιχα, στην RHD. Σε αρουραίους, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν σε έκθεση έως 6 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά τη συλλογή του διαλύματος στις σύριγγες, οι ενέσεις πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως, από μικροβιολογικής άποψης. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C εκτός της συσκευασίας.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η ένεση του Yeytuo συσκευάζεται σε δοσολογικό κιτ που περιέχει:

- 2 διάφανα γυάλινα φιαλίδια, που περιέχουν έκαστο 1,5 mL ενέσιμου διαλύματος. Τα φιαλίδια σφραγίζονται με πώμα από ελαστομερές βουτύλιο και αποσπώμενο επίπωμα από αλουμίνιο.
- 2 βελόνες αναρρόφησης (18 gauge, 40 mm), 2 αναλώσιμες σύριγγες και 2 βελόνες ένεσης ασφαλείας για υποδόρια ένεση (22 gauge, 13 mm).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική. Επιθεωρείτε οπτικά το διάλυμα στα φιαλίδια για την παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ενέσιμο Yeytuo είναι ένα κίτρινο προς καφέ διάλυμα. Μην χρησιμοποιείτε την ένεση του Yeytuo εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Μετά την αναρρόφηση του διαλύματος από τα φιαλίδια, οι υποδόριες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται το συντομότερο δυνατόν.

Τα συστατικά του κιτ ένεσης προορίζονται για μία μόνο χρήση. Η βελόνα 18 gauge προορίζεται μόνο για αναρρόφηση. Για μια πλήρη δόση απαιτούνται δύο ενέσεις του 1,5 mL.

Πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό της ένεσης του Yeytuo παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. Οδηγίες χρήσης).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1976/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yeytuo 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο λενακαπαβίρη που ισοδυναμεί με 300 mg λενακαπαβίρη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Μπεζ, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 10 mm x 21 mm, το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «62L» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το δισκίο Yeytuo ενδείκνυται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές για προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) για τη μείωση του κινδύνου σεξουαλικά επίκτητης λοίμωξης από HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από HIV-1, βάρους τουλάχιστον 35 kg, για:

- από στόματος χορήγηση δόσης εφόδου
 - από στόματος γεφύρωση
- (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Yeytuo θα πρέπει να συνταγογραφείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στον χειρισμό της πρόληψης του HIV.

Όλα τα άτομα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HIV-1 πριν από την έναρξη λήψης της λενακαπαβίρης και επιπλέον, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Το αποτέλεσμα της συνδυασμένης εξέτασης αντιγόνου/αντισωμάτων και της εξέτασης με βάση το HIV-RNA θα πρέπει να είναι αρνητικά. Συμβουλευόμαστε τους συνταγογράφους ιατρούς να πραγματοποιήσουν και τις δύο εξετάσεις, ακόμη και αν το αποτέλεσμα της εξέτασης με βάση το HIV-RNA καταστεί διαθέσιμο μετά την έναρξη της λενακαπαβίρης. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη στρατηγική συνδυασμένης εξέτασης που περιλαμβάνει και τις δύο εξετάσεις, οι εξετάσεις θα πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Πριν από την έναρξη του Yeytuo, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να προσδιορίσουν άτομα για τα οποία η απαιτούμενη έναρξη και το πρόγραμμα δοσολόγησης ενέσεων συνέχισης κάθε 6 μήνες είναι κατάλληλα και να συμβουλεύουν τα άτομα σχετικά με τη σημασία της τήρησης των προγραμματισμένων επισκέψεων δοσολόγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Το πρόγραμμα δοσολόγησης σε ενήλικες και εφήβους που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg αποτελείται από μια απαιτούμενη δοσολόγηση έναρξης (υποδόριες ενέσεις και από στόματος δισκία) (Πίνακας 1), ακολουθούμενη από μία δοσολόγηση συνέχισης κάθε 6 μήνες (υποδόριες ενέσεις).

Έναρξη

Την Ημέρα 1, η απαιτούμενη δόση είναι 927 mg της λενακαπαβίρης που χορηγείται με υποδόρια ένεση και 600 mg που λαμβάνονται από στόματος. Κατά την Ημέρα 2, η απαιτούμενη δόση είναι 600 mg, λαμβανόμενη από στόματος.

Πίνακας 1: Πρόγραμμα δοσολόγησης για την έναρξη της λενακαπαβίρης

Ωρα	
	Δόση της λενακαπαβίρης: Έναρξη^α
Ημέρα 1	927 mg υποδόρια ένεση (2 x 1,5 mL ενέσεις ^β) 600 mg από στόματος (2 x 300 mg δισκία)
Ημέρα 2	600 mg από στόματος (2 x 300 mg δισκία)

α Απαιτείται το πλήρες πρόγραμμα δοσολόγησης έναρξης, που αποτελείται από τις υποδόριες ενέσεις και τα από στόματος δισκία. Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης έχει καθοριστεί μόνο με αυτό το πρόγραμμα δοσολόγησης.

β Δύο ενέσεις, με τη δεύτερη ένεση σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από την πρώτη ένεση (βλ. Τρόπος χορήγησης στην ΠΧΠ Διάλυμα Υεγτυο για ένεση).

Παράλειψη δόσης έναρξης

Εάν η από στόματος δόση έναρξης (600 mg) της Ημέρας 1 ή της Ημέρας 2 παραληφθεί, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν. Οι δόσεις της Ημέρας 1 και της Ημέρας 2 δεν θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ημέρα.

Αναμενόμενες καθυστερημένες ενέσεις

Κατά τη διάρκεια της συνέχισης της δοσολόγησης, εάν η προγραμματισμένη δμηνιαία ένεση αναμένεται να καθυστερήσει περισσότερο από 2 εβδομάδες, τα δισκία λενακαπαβίρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γεφύρωση από στόματος σε προσωρινή βάση (για έως 6 μήνες, εάν χρειάζεται), μέχρι να συνεχιστούν οι ενέσεις. Η από στόματος γεφύρωση θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 26 έως 28 εβδομάδων από την τελευταία ένεση. Το πρόγραμμα δοσολόγησης είναι 300 mg (1 δισκίο) που λαμβάνεται από στόματος μία φορά κάθε 7 ημέρες. Συνεχίστε τη δοσολόγηση της ένεσης συνέχισης εντός 7 ημερών από την τελευταία από στόματος δόση.

Έμετος

Εάν το άτομο κάνει εμετό εντός 3 ωρών από τη λήψη της από στόματος δόσης της λενακαπαβίρης, πρέπει να πάρει μια άλλη από στόματος δόση. Εάν το άτομο κάνει εμετό περισσότερες από 3 ώρες μετά τη λήψη μιας από στόματος δόσης της λενακαπαβίρης, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη από στόματος δόση της λενακαπαβίρης και πρέπει να συνεχιστεί το προγραμματισμένο σχήμα χορήγησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης για τους ηλικιωμένους. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λενακαπαβίρης σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 15 mL/min]. Η λενακαπαβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCl < 15 mL/min ή υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης) (βλ. παράγραφο 5.2), συνεπώς η λενακαπαβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτά τα άτομα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης σε άτομα με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Η λενακαπαβίρη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ.

παράγραφο 5.2) και συνεπώς η λενακαπαβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτά τα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν κάτω από 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Τα δισκία λενακαπαβίρης πρέπει να λαμβάνονται από στόματος με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να θρυμματίζεται, επειδή οι επιδράσεις στην απορρόφηση της λενακαπαβίρης δεν έχουν μελετηθεί. Για τα άτομα που δεν είναι σε θέση να καταπιούν ολόκληρο το δισκίο, το δισκίο μπορεί να χωριστεί στη μέση και τα δύο μισά να ληφθούν το ένα μετά το άλλο, διασφαλίζοντας ότι η πλήρης δόση λαμβάνεται αμέσως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σε άτομα με άγνωστη κατάσταση HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1, όπως:

- αντιμυκοβακτηριακά: ριφαμπικίνη
 - αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
 - φυτικά προϊόντα: βότανο St. John (*Hypericum perforatum*)
- (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στρατηγική πρόληψης

Το Yeytuo θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την πρόληψη της μόλυνσης από HIV-1 σε άτομα για τα οποία έχει επιβεβαιωθεί η αρνητική δοκιμασία για HIV. Θα πρέπει να επιβεβαιωθεί το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας για HIV-1 πριν από την έναρξη της λενακαπαβίρης και επιπλέον, όπως ενδείκνυται κλινικά, σε άτομα που λαμβάνουν τη λενακαπαβίρη.

Εάν πιθανολογείται πρόσφατη έκθεση (<1 μήνα) σε HIV-1 ή εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία λοίμωξη από HIV-1, η κατάσταση του HIV-1 θα πρέπει να επιβεβαιωθεί εκ νέου.

Το Yeytuo θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της μόλυνσης από HIV-1 στο πλαίσιο μιας στρατηγικής για τη μείωση του κινδύνου των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ). Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα άτομα για τα οποία η απαιτούμενη έναρξη και κάθε 6μηνο πρόγραμμα δοσολόγησης ενέσεων συνέχισης είναι κατάλληλα. Η μη τήρηση του απαιτούμενου προγράμματος δοσολόγησης έναρξης και συνέχισης (βλ. παράγραφο 4.2) μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση από HIV-1. Τα άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές και υποστήριξη σχετικά με την τήρηση του προγράμματος χορήγησης της λενακαπαβίρης, τη χρήση άλλων μέτρων για την πρόληψη των ΣΜΝ και τη σημασία της εξέτασης για HIV-1 και άλλα ΣΜΝ.

Οι μέσες συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα, οι οποίες σχετίζονται με σημαντική αντιική δραστηριότητα, επιτεύχθηκαν έως την Ημέρα 2 της απαιτούμενης δοσολόγησης έναρξης και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος δόσης των 26 εβδομάδων (βλ. Παράγραφο 5.2). Ο ακριβής χρόνος από την έναρξη θεραπείας με λενακαπαβίρη για την PrEP έναντι του HIV-1 έως την επίτευξη μέγιστης προστασίας κατά της λοίμωξης από HIV-1 είναι άγνωστος.

Κίνδυνος ανοχής

Η λενακαπαβίρη μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικό στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής στη λενακαπαβίρη, εάν ένα άτομο προσβληθεί από HIV-1 είτε πριν είτε κατά τη λήψη του Yeytuo ή μετά τη διακοπή του Yeytuo. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος, είναι απαραίτητο να επιβεβαιώνεται η αρνητική δοκιμασία για HIV-1 πριν από κάθε επόμενη ένεση και επιπλέον όπως ενδείκνυται κλινικά. Το Yeytuo από μόνο του δεν αποτελεί ένα πλήρες σχήμα για τη θεραπεία του HIV-1 και έχουν προκύψει μεταλλάξεις σε ορισμένα άτομα με μη ανιχνευμένη λοίμωξη από HIV-1 που λάμβαναν μόνο Yeytuo. Τα άτομα για τα οποία έχει επιβεβαιωθεί ότι πάσχουν από HIV-1 πρέπει να ξεκινήσουν αμέσως ένα πλήρες θεραπευτικό σχήμα για HIV-1, για να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανοχής.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς των CYP3A και P-gr δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 συνδυαστικά (δηλ. και τα 3 μονοπάτια) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Εκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης

Η λενακαπαβίρη είναι υπόστρωμα των CYP3A, P-gr και UGT1A1. Οι ισχυροί επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λενακαπαβίρης με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι μέτριοι επαγωγείς των CYP3A και P-gr μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λενακαπαβίρης με μέτριους επαγωγείς των CYP3A και P-gr δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί αναστολείς των CYP3A, P-gr και UGT1A1 συνδυαστικά (δηλ. και τα 3 μονοπάτια) ενδέχεται να αυξήσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα και, ως εκ τούτου, η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ως μονοθεραπεία ή ισχυροί αναστολείς των CYP3A4 και P-gr συνδυαστικά δεν οδηγούν σε κλινικά σημαντική αύξηση στις εκθέσεις στη λενακαπαβίρη.

Επίδραση της λενακαπαβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η λενακαπαβίρη είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A και αναστολέας της P-gr. Συνιστάται προσοχή, εάν η λενακαπαβίρη συγχορηγείται με ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A ή/και της P-gr με στενό θεραπευτικό δείκτη. Η λενακαπαβίρη δεν είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας του BCRP και δεν αναστέλλει το OATP.

Τα κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με τη λενακαπαβίρη ως «θύμα» προέρχονται από μελέτες με από στόματος χορηγούμενη λενακαπαβίρη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων για υποδόρια χορήγηση λενακαπαβίρης.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Yeytuo και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη ^{α,β} (600 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και επαγωγέας των P-gp και UGT)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ριφαμπουτίνης ή ριφαπεντίνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης με τη λενακαπαβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη		Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιεπιληπτικά.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Βότανο St. John (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του βοτάνου St. John μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Αταζαναβίρη / κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (300 mg/150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας των UGT1A1 και P-gr.)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Η συγχορήγηση λενακαπαβίρης και ισχυρών αναστολέων των CYP3A, P-gr και UGT1A1 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Εφαβιρένζη ^{β,γ,δ} (600 mg μία φορά την ημέρα) (μέτριος επαγωγέας του CYP3A και επαγωγέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης.
Νταρουναβίρη/ κομπισιστάτη ^{β,γ,δ} (800 mg/150 mg μία φορά την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας και επαγωγέας του P-gr)	Λενακαπαβίρη: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ^{γ,ε} (25 mg) (υπόστρωμα του P-gr)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Τενοφοβίρη ^{στ} : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ		
Διυδροεργοταμίνη Εργοταμίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση διυδροεργοταμίνης ή εργοταμίνης με τη λενακαπαβίρη.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αναστολέων της PDE-5 στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Χρήση αναστολέων της PDE-5 για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: Η συγχορήγηση με ταδαλαφίλη δεν συνιστάται. Χρήση αναστολέων της PDE-5 για τη στυτική δυσλειτουργία: Σιλденаφίλη: Συνιστάται δόση έναρξης 25 mg. Βαρδεναφίλη: Όχι πάνω από 5 mg σε διάστημα 24 ωρών. Ταδαλαφίλη: - Για χρήση ανάλογα με τις ανάγκες: όχι πάνω από 10 mg κάθε 72 ώρες - Για χρήση μία φορά την ημέρα: η δόση να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (συστηματικά)		
Δεξαμεθαζόνη Υδροκορτιζόνη/κορτιζόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη. Οι συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν κατά τη συγχορήγηση με συστηματική δεξαμεθαζόνη.	Η συγχορήγηση της λενακαπαβίρης με κορτικοστεροειδή, η έκθεση στα οποία αυξάνεται σημαντικά από τους αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου Cushing και καταστολής των επινεφριδίων. Ξεκινήστε με τη χαμηλότερη δόση έναρξης και τιτλοποιήστε προσεκτικά, παρακολουθώντας ταυτόχρονα την ασφάλεια. Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση συστηματικής δεξαμεθαζόνης με τη λενακαπαβίρη, ειδικότερα για μακροχρόνια χρήση. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά κορτικοστεροειδή.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Ξεκινήστε τη λοβαστατίνη και τη σιμβαστατίνη με τη χαμηλότερη δόση έναρξης και τιτλοποιήστε προσεκτικά, παρακολουθώντας ταυτόχρονα την ασφάλεια (π.χ. μυοπάθεια).
Ατορβαστατίνη		Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης.
Πιταβαστατίνη ^{γ,ε} (μονή δόση 2 mg, ταυτόχρονα ή 3 ημέρες μετά τη λενακαπαβίρη) (υπόστρωμα του OATP)	Πιταβαστατίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πιταβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης.
Ροσουβαστατίνη ^{γ,ε} (μονή δόση 5 mg) (υπόστρωμα του BCRP και OATP)	Ροσουβαστατίνη: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης της διγοξίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη ^{γ,ε} (μονή δόση 2,5 mg, από στόματος, ταυτόχρονη χορήγηση) (υπόστρωμα του CYP3A)	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-υδροξυμιδαζολάμη ^ζ : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Επιβάλλεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μιδαζολάμης ή τριαζολάμης με τη λενακαπαβίρη.
Μιδαζολάμη ^{γ,ε} (μονή δόση 2,5 mg, από στόματος, 1 ημέρα μετά τη λενακαπαβίρη) (υπόστρωμα του CYP3A)	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-υδροξυμιδαζολάμη ^ζ : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Τριαζολάμη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της τριαζολάμης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Άμεσα από στόματος αντιπηκτικά (DOAC) Ριβαροξαβάνη Δαβιγατράνη Εδοξαβάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση των DOAC στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	Λόγω του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας, μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης των DOAC. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση μαζί με μέτριους αναστολείς του CYP3A ή/και αναστολείς της P-gp, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του DOAC.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Βορικοναζόλη ^{α,β,η} (400 mg δύο φορές την ημέρα/200 mg δύο φορές την ημέρα) (ισχυρός αναστολέας του CYP3A)	Λενακαπαβίρη: AUC:↑ 41% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λενακαπαβίρης.
Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση της λενακαπαβίρης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη.	
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H2-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Φαμοτιδίνη ^{α,β} (40 mg μία φορά την ημέρα, 2 ώρες πριν από τη λενακαπαβίρη)	Φαμοτιδίνη: AUC:↑ 28% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης φαμοτιδίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ Ή ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αντισυλληπτικά μακράς δράσης: Οξική μεδροξυπρογεστερόνη Ετονογεστρέλη Ενανθική νορεθιστερόνη	Τα παρατηρούμενα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην έκθεση αντισυλληπτικών μακράς δράσης.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από στόματος ή μακράς δράσης αντισυλληπτικών.
Από στόματος αντισυλληπτικά: Αιθινυλοιστραδιόλη Προγεστίνες	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των από στόματος αντισυλληπτικών στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	
ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ (θηλυκοποίηση ή αρρενοποίηση)		
Οιστραδιόλη Τεστοστερόνη	Τα παρατηρούμενα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κλινικά σχετικές αλλαγές στην έκθεση σε οιστραδιόλη και τεστοστερόνη.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αυτών των ορμονών του φύλου.
Αντιανδρογόνα Προγεσταγόνα	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με τη λενακαπαβίρη.	

α Υπό συνθήκες νηστείας.

β Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας μονή δόση λενακαπαβίρης 300 mg χορηγούμενη από στόματος.

γ Υπό συνθήκες σίτισης.

δ Αυτά τα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα είναι ανιχνευτές για τα αναφερόμενα ένζυμα/μεταφορείς και δεν πρέπει να συγχορηγούνται με τη λενακαπαβίρη για την PrEP.

ε Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας μονή δόση λενακαπαβίρης 600 mg. Μετά από σχήμα εφόδου 600 mg δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες, χορηγήθηκαν από στόματος μονές δόσεις λενακαπαβίρης 600 mg με κάθε συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

στ Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μετατρέπεται σε τενοφοβίρη *in vivo*.

ζ Κύριος ενεργός μεταβολίτης της μιδαζολάμης.

η Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας δόση εφόδου βορικοναζόλης 400 mg δύο φορές την ημέρα για μια ημέρα, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 200 mg δύο φορές την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Άτομα με δυνατότητα τεκνοποίησης

Εάν ένα άτομο σχεδιάζει μια εγκυμοσύνη, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έναρξης ή της συνέχισης του Yeytuo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να συζητηθούν.

Κύηση

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα (130 εκβάσεις γέννησης) σχετικά με τη χρήση της λενακαπαβίρης σε έγκυες γυναίκες. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης σε συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo ήταν παρόμοια με τα αναφερόμενα ποσοστά υποβάθρου.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Yeytuo μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η λενακαπαβίρη ανιχνεύεται στο ανθρώπινο γάλα. Η λενακαπαβίρη ανιχνεύθηκε σε χαμηλά επίπεδα σε βρέφη που θήλασαν από άτομα που έμειναν έγκυες ενώ λάμβαναν το Yeytuo (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της λενακαπαβίρης σε νεογνά/βρέφη.

Το Yeytuo μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια του θηλασμού, εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το παιδί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λενακαπαβίρης στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση της λενακαπαβίρης στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Yeytuo αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λενακαπαβίρη που ελήφθη από στόματος σε ενήλικες ή εφήβους στη δοκιμή PURPOSE 1 και PURPOSE 2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το άτομο πρέπει να παρακολουθείται για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Yeytuo αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ατόμου. Δεδομένης της υψηλής πρωτεϊνικής δέσμωσης της λενακαπαβίρης, είναι απίθανο να μπορεί να απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX31

Μηχανισμός δράσης

Η λενακαπαβίρη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας πολλαπλών σταδίων της λειτουργίας του καψιδίου του HIV-1, ο οποίος δεσμεύεται απευθείας στην περιοχή διασύνδεσης των υπομονάδων της πρωτεΐνης καψιδίου (CA). Η λενακαπαβίρη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του HIV-1 επηρεάζοντας τα

πολλαπλά, βασικά βήματα του κύκλου ζωής του ιού, συμπεριλαμβανομένων της μεσολαβούμενης από το καψίδιο πυρηνικής πρόσληψης του προϊκού DNA HIV-1 (μέσω του αποκλεισμού της δέσμευσης πρωτεϊνών πυρηνικής εισαγωγής στο καψίδιο), της ικής συγκρότησης και απελευθέρωσης (μέσω παρεμπόδισης της λειτουργίας Gag/Gag-Pol και μείωσης της παραγωγής υπομονάδων CA) και του βασικού σχηματισμού του καψιδίου (μέσω της διατάραξης του ποσοστού σύνδεσης με την υπομονάδα του καψιδίου, με αποτέλεσμα δυσμορφικά καψίδια).

Αντιική δράση και εκλεκτικότητα *in vitro*

Η αντιική δράση της λενακαπαβίρης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMC, πρωτεύοντα μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και σε CD4+ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC₅₀ και εκλεκτικότητας (CC₅₀/EC₅₀) κυμαίνονταν από 30 έως 190 pM και 140.000 έως > 1.670.000, αντίστοιχα, για τον ιό HIV-1 αγρίου τύπου (WT). Η προσαρμοσμένη στην πρωτεΐνη τιμή EC₉₅ για τη λενακαπαβίρη ήταν 4 nM (3,87 ng ανά mL) στην T-κυτταρική σειρά T-4 για τον ιό HIV-1 αγρίου τύπου.

Η λενακαπαβίρη εμφάνισε αντιική δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια κατά όλων των ομάδων του HIV-1 (M, N, O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Η λενακαπαβίρη ήταν κατά 15 έως 25 φορές λιγότερο δραστικό έναντι των απομονωθέντων στελεχών του HIV-2 που σχετίζονται με τον HIV-1.

Αντοχή

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Στην κυτταρική καλλιέργεια έχουν επιλεγεί οι παραλλαγές του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στη λενακαπαβίρη. Από τις επιλογές αντοχής *in vitro* με τη λενακαπαβίρη αναγνωρίστηκαν 7 μεταλλάξεις στην CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S και T107N, μεμονωμένα ή σε διπλό συνδυασμό. Η φαινοτυπική ευαισθησία στη λενακαπαβίρη μειώθηκε κατά 4 έως > 3.226 φορές σε σχέση με τον ιό WT.

Σε κλινικές δοκιμές

Σημειώθηκαν 2 νέες λοιμώξεις (λοιμώξεις που εμφανίστηκαν μετά την έναρξη της λενακαπαβίρης για HIV-1 PrEP) μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα της λενακαπαβίρης της δοκιμής PURPOSE 1. Και οι δύο λοιμώξεις σημειώθηκαν μετά την κύρια ανάλυση. Ο προσδιορισμός γονοτύπου του ιού σε έναν από τους συμμετέχοντες δεν αποκάλυψε υποκαταστάσεις που σχετίζονταν με την αντοχή του καψιδίου στη λενακαπαβίρη. Ο δεύτερος συμμετέχων είχε ικά φορτία που ήταν πολύ χαμηλά για τον προσδιορισμό γονοτύπου.

Σημειώθηκαν 3 νέες λοιμώξεις μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα της λενακαπαβίρης της δοκιμής PURPOSE 2. Μία λοίμωξη σημειώθηκε μετά την κύρια ανάλυση. Υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή στη λενακαπαβίρη ανιχνεύθηκαν σε ιούς από τους 3 συμμετέχοντες με νέες λοιμώξεις, 2 με N74D και 1 με Q67H/K70R.

Διασταυρούμενη αντοχή

Η *in vitro* αντιική δράση της λενακαπαβίρης προσδιορίστηκε έναντι ενός ευρέως φάσματος κατευθυνόμενων από τη θέση μεταλλάξεων του HIV-1 και προερχόμενων από ασθενείς απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 με αντοχή στις 4 βασικές κατηγορίες αντιρετροϊκών παραγόντων (NRTI, NNRTI, INSTI και PI, n = 58), καθώς και σε ιούς ανθεκτικούς στους αναστολείς ωρίμανσης (n = 32) και ιούς ανθεκτικούς στην κατηγορία αναστολέων εισόδου (EI) (φοστεμσαβίρη, ιβαλιζουμάβη, μαραβιρόκη και ενφουβιρτίδη, n = 42). Αυτά τα δεδομένα υπέδειξαν ότι η λενακαπαβίρη παρέμεινε πλήρως δραστικό έναντι όλων των παραλλαγών που εξετάστηκαν, επιδεικνύοντας έτσι προφίλ μη αλληλεπικαλυπτόμενης αντοχής. Επιπλέον, η αντιική δράση της λενακαπαβίρης σε απομονωθέντα στελέχη ασθενών παρέμεινε ανεπηρέαστη από την παρουσία φυσικών πολυμορφισμών του Gag.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε μια διεξοδική μελέτη QT/QTc παράλληλου σχεδιασμού, η λενακαπαβίρη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στο διάστημα QTcF. Σε υπερθεραπευτικές εκθέσεις στη λενακαπαβίρη (16 φορές υψηλότερες από τις θεραπευτικές εκθέσεις της λενακαπαβίρης), η προβλεπόμενη μέση (ανώτερο διάστημα εμπιστοσύνης 90%) αύξηση στο διάστημα QTcF ήταν 2,6 (4,8) msec και δεν υπήρξε συσχέτιση ($p = 0,36$) μεταξύ των συγκεντρώσεων της λενακαπαβίρης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν και της μεταβολής στο QTcF.

Κλινικά δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λενακαπαβίρης στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες, πολυεθνικές δοκιμές (PURPOSE 1 και PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες cisgender. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη λενακαπαβίρη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα δοσολόγησης (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2 στην ΠΧΠ Διάλυμα Yeytuo για ένεση, $n = 2.134$), μία φορά την ημέρα εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (FTC/TAF) ($n = 2.136$) ή μία φορά την ημέρα εμτρισιταμπίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροζίλη (FTC/TDF) ($n = 1.068$) σε αναλογία 2:2:1.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 21 ετών (εύρος, 16-26) και το 99,9% ήταν Μαύροι. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων ήταν παρόμοια με τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε έλεγχο.

Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης διαπιστώθηκε συγκρίνοντας την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα της λενακαπαβίρης με την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα των FTC/TDF. Παροδικές λοιμώξεις από HIV-1 δεν παρατηρήθηκαν σε κανέναν (0%) από τους συμμετέχοντες στην ομάδα της λενακαπαβίρης σε σύγκριση με 16 (1,5%) συμμετέχοντες στην ομάδα των FTC/TDF. Η λενακαπαβίρη κατέδειξε υπεροχή με μείωση κατά 100% του κινδύνου μόλυνσης από HIV-1 έναντι των FTC/TDF (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Συνολικές εκβάσεις λοίμωξης από HIV-1 στη δοκιμή PURPOSE 1

	Λενακαπαβίρη $n = 2.134$	FTC/TDF $n = 1.068$	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Πρόσωπο-έτη	1.939	949	-
Λοιμώξεις από HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 πρόσωπο-έτη)	0 (0,00)	16 (1,69)	Λενακαπαβίρη/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

PURPOSE 2

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε σεξουαλικά ενεργούς άνδρες cisgender, transgender γυναίκες, transgender άνδρες και nonbinary άτομα. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη λενακαπαβίρη σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα δοσολόγησης (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2 στην ΠΧΠ Διάλυμα Yeytuo για ένεση, $n = 2.179$) ή μία φορά την ημέρα FTC/TAF ($n = 1.086$) σε αναλογία 2:1.

Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 29 έτη (εύρος, 17-74), το 33% ήταν Λευκοί, το 27% ήταν Μαύροι, το 13% ήταν Ασιάτες, το 63% ήταν Ισπανόφωνοι/Λατίνοι, το 22% προσδιορίστηκαν ως άτομα με διαφορετικές ταυτότητες φύλου (transgender γυναίκες, transgender άνδρες και nonbinary ως προς το φύλο άτομα) και το 1% ήταν άνω των 65 ετών. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων ήταν παρόμοια με τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε έλεγχο.

Η αποτελεσματικότητα της λενακαπαβίρης διαπιστώθηκε συγκρίνοντας την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα της λενακαπαβίρης με την επίπτωση του HIV-1 στην ομάδα των FTC/TDF. Παροδικές λοιμώξεις από HIV-1 παρατηρήθηκαν σε 2 (0,1%) συμμετέχοντες στην ομάδα της λενακαπαβίρης σε

σύγκριση με 9 (0,8%) συμμετέχοντες στην ομάδα των FTC/TDF. Η λενακαπαβίρη κατέδειξε υπεροχή με μείωση κατά 89% έναντι των FTC/TDF (Πίνακας 4). Οι λοιμώξεις από HIV-1 στους δύο συμμετέχοντες που έλαβαν τη λενακαπαβίρη διαγνώστηκαν με τη χρήση τυποποιημένων ορολογικών εξετάσεων HIV.

Πίνακας 4: Συνολικές εκβάσεις λοίμωξης από HIV-1 στη δοκιμή PURPOSE 2

	Λενακαπαβίρη n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Πρόσωπο-έτη	1.938	967	-
Λοιμώξεις από HIV-1 (ποσοστό επίπτωσης ανά 100 πρόσωπο-έτη)	2 (0,1)	9 (0,93)	Λενακαπαβίρη/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λενακαπαβίρη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Υποδόρια χορήγηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λενακαπαβίρης μετά από υποδόρια χορήγηση ήταν 91% με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Η υποδοριώς χορηγούμενη λενακαπαβίρη σχηματίζει μια εναπόθεση φαρμάκου, όπου η λενακαπαβίρη απελευθερώνεται αργά από τη θέση χορήγησης, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 84 ημέρες μετά τη δόση.

Χορήγηση από στόματος

Η λενακαπαβίρη απορροφάται μετά την από στόματος χορήγηση με τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται περίπου 4 ώρες μετά από τη χορήγηση της λενακαπαβίρης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση της λενακαπαβίρης είναι χαμηλή με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού (περίπου 4 έως 7%). Η λενακαπαβίρη είναι υπόστρωμα της P-gp.

Οι τιμές AUC, C_{max} και T_{max} της λενακαπαβίρης ήταν συγκρίσιμες μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος χαμηλών λιπαρών (~400 kcal, 25% λιπαρά) ή ενός γεύματος υψηλών λιπαρών (~1.000 kcal, 50% λιπαρά) σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας. Η από στόματος λενακαπαβίρη μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Οι εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής παραμέτρου του πληθυσμού για τη λενακαπαβίρη μετά την από στόματος χορήγηση και μετά από υποδόρια χορήγηση σε ενήλικες και εφήβους (βάρους τουλάχιστον 35 kg) συμμετέχοντες παρέχονται στον Πίνακα 5. Παρόμοιες εκθέσεις επιτυγχάνονται όταν η λενακαπαβίρη χορηγείται υποδοριώς στην κοιλιά ή τους μηρούς.

Πίνακας 5: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της λενακαπαβίρης μετά την από στόματος χορήγηση και μετά την υποδόρια χορήγηση σε ενήλικες και εφήβους συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo

Μέση τιμή παραμέτρου (%CV) ^{α,β}	Ημέρα 1 έως το τέλος της Εβδομάδας 26	Σε σταθεροποιημένη κατάσταση
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 = Συντελεστής διακύμανσης

α Προσομοιωμένες εκθέσεις με χρήση ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού.

β Οι μέσες συγκεντρώσεις της λενακαπαβίρης στο πλάσμα έφθασαν σε ανασταλτικό πηλίκο 4 (IQ4, 4 φορές μεγαλύτερες από την προσαρμοσμένη στην *in vitro* πρωτεΐνη 95% αποτελεσματική συγκέντρωση) που σχετίζεται με σημαντική αντιακτική δράση μέχρι την Ημέρα 2 της απαιτούμενης δοσολογίας έναρξης και διατηρήθηκαν πάνω από IQ4 έως το διάστημα δοσολόγησης των 26 εβδομάδων.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της λενακαπαβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1.657 λίτρα με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Η λενακαπαβίρη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,8%).

Βιομετασχηματισμός

Μετά από μονή ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης λενακαπαβίρης σε υγιείς συμμετέχοντες, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα και < 1% από τα ούρα. Η αμετάβλητη λενακαπαβίρη ήταν το κυρίαρχο κλάσμα στο πλάσμα (69%) και στα κόπρανα (33%). Ο μεταβολισμός διαδραμάτισε ελάχιστο ρόλο στην αποβολή της λενακαπαβίρης. Η λενακαπαβίρη μεταβολίστηκε μέσω οξειδωσης, N-απαλκυλίωσης, υδρογόνωσης, υδρόλυσης του αμιδίου, γλυκουρονιδίωσης και σύζευξης με εξόζη, σύζευξης με πεντόζη και σύζευξης με γλουταθειόνη, κυρίως μέσω των CYP3A και UGT1A1. Κανένας μεμονωμένος κυκλοφορών μεταβολίτης δεν αντιπροσώπευε > 10% της σχετιζόμενης με το φάρμακο έκθεσης στο πλάσμα.

Αποβολή

Η διάμεση ημίσεια ζωή κατόπιν από στόματος και υποδόριας χορήγησης κυμαινόταν από 10 έως 12 ημέρες και από 8 έως 12 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η συστηματική κάθαρση της λενακαπαβίρης ήταν 3,4 L/h με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική μονής δόσης της λενακαπαβίρης κατόπιν χορήγησης από στόματος είναι μη γραμμική και λιγότερο από ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος 50 έως 1.800 mg.

Η φαρμακοκινητική μονής δόσης της λενακαπαβίρης κατόπιν υποδόριας χορήγησης (309 mg/mL) είναι ανάλογη της δόσης στο δοσολογικό εύρος 309 έως 927 mg.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο, ταυτότητα φύλου, φυλή, εθνικότητα και βάρος

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού με τη χρήση δεδομένων από δοκιμές σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένου ενός περιορισμένου αριθμού ηλικιωμένων συμμετεχόντων (n = 19, ≥ 65 έως 78 ετών), και εφήβους βάρους τουλάχιστον 35 kg δεν εντόπισε κλινικά σχετικές διαφορές στην

έκθεση στη λενακαπαβίρη λόγω ηλικίας, φύλου που αποδίδεται κατά τη γέννηση, ταυτότητας φύλου, φυλής, εθνικότητας ή βάρους.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική της μονής από στόματος δόσης 300 mg λενακαπαβίρης αξιολογήθηκε σε μια ειδική δοκιμή φάσης 1 σε συμμετέχοντες με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Οι μέσες εκθέσεις της λενακαπαβίρης (ολικό και μη δεσμευμένο) ήταν κατά 1,47 έως 2,84 φορές και κατά 2,61 έως 5,03 φορές υψηλότερες για τα AUC_{inf} και C_{max} , αντίστοιχα, σε άτομα με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετική βάσει της σχέσης έκθεσης-ανταπόκρισης της λενακαπαβίρης. Η φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της μονής από στόματος δόσης 300 mg λενακαπαβίρης αξιολογήθηκε σε μια ειδική μελέτη σε συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 και < 30 mL/min). Οι εκθέσεις της λενακαπαβίρης αυξήθηκαν (84% και 162% για τα AUC_{inf} και C_{max} , αντίστοιχα) στους ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η αύξηση δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική. Η φαρμακοκινητική της λενακαπαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών υπό αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.2). Δεδομένου ότι η πρωτεϊνική δέσμευση της λενακαπαβίρης είναι περίπου 99,8%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στη λενακαπαβίρη.

Κύηση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη λενακαπαβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό σε σύγκριση με την έκθεση στη λενακαπαβίρη σε μη έγκυες συμμετέχουσες.

Γαλουχία

Η διάμεση ($Q1$, $Q3$) συγκέντρωση της λενακαπαβίρης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα προς την αναλογία στο μητρικό πλάσμα στους συμμετέχοντες ($n = 102$ αντιστοιχισμένα ζεύγη) που έλαβαν το Yeytuo ήταν 0,52 (0,38; 0,77). Η διάμεση ($Q1$, $Q3$) συγκέντρωση στο πλάσμα του βρέφους ($n = 98$) ήταν 1,63 ng/mL (0,87; 2,85) σε σύγκριση με τη διάμεση ($Q1$, $Q3$) αντίστοιχη συγκέντρωση στο μητρικό πλάσμα ($n = 96$) 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Η διάμεση ($Q1$, $Q3$) αναλογία πλάσματος βρέφους-μητέρας για τη λενακαπαβίρη σε βρέφη ($n = 98$ αντιστοιχισμένα ζεύγη) που θήλαζαν από συμμετέχοντες που έλαβαν το Yeytuo ήταν 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Η λενακαπαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο στις συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Η λενακαπαβίρη δεν ήταν καρκινογόνο σε μελέτη διάρκειας 6 μηνών rasH2 διαγονιδιακών ποντικών (σε δόσεις έως τα 300 mg/kg/δόση κάθε 13 εβδομάδες, που οδήγησαν σε εκθέσεις περίπου 88 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη για τους ανθρώπους δόση (RHD)).

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους, υπήρξαν υποδόρια πρωτογενή σαρκώματα επαγόμενα από τη θεραπεία με λενακαπαβίρη και σχετίζονταν με ίνωση και φλεγμονή που παρουσιάστηκαν στη θέση ένεσης σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 927 mg/kg/δόση μία φορά κάθε 13 εβδομάδες. Σε 11/110 ζώα εκδηλώθηκαν σαρκώματα στην υψηλή δόση, όπου κάθε ζώο είχε έως και 16 θέσεις ένεσης, κάτι που αντιστοιχεί σε επίπτωση $<1\%$ των συνολικών θέσεων ένεσης σε

όλα τα ζώα στην υψηλή δόση. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στη δεξαμενή που σχηματίζεται στις θέσεις ένεσης είναι δύσκολο να προσδιοριστούν, αλλά συστηματικά, η δόση των 927 mg/kg αντιστοιχεί στο 44πλάσιο της έκθεσης του ανθρώπου στην RHD. Στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL), η δόση 309 mg/kg αντιστοιχεί στο 25πλάσιο της έκθεσης του ανθρώπου στην RHD. Οι αρουραίοι είναι επιρρεπείς στον σχηματισμό σαρκώματος στη θέση της υποδόριας ένεσης, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί κλινική συσχέτιση λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη διάρκεια της δημιουργούμενης δεξαμενής φαρμάκου στους ανθρώπους. Δεν υπήρξαν νεοπλάσματα που να σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση στη λενακαπαβίρη σε οποιαδήποτε δόση.

Σε νεογνά αρουραίων και κουνελιών που έλαβαν θεραπεία με λενακαπαβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν υπήρξαν σημαντικές τοξικολογικές επιδράσεις στα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την ανάπτυξη.

Σε αρουραίους, η γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών δεν επηρεάστηκε σε εκθέσεις στη λενακαπαβίρη έως 9 φορές (αρσενικά) και 6 φορές (θηλυκά) την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD. Σε αρουραίους και κουνέλια, η εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν επηρεάστηκε σε έκθεση έως 20 και 159 φορές την έκθεση στους ανθρώπους, αντίστοιχα, στην RHD. Σε αρουραίους, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν σε έκθεση έως 6 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)

Κοποβιδόνη

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Πολοξαμερή

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Yeytuo συσκευάζονται σε λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχει πολυεστερικό σπείρωμα και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος. Κάθε φιάλη σφραγίζει με ένα λευκό, συνεχούς σπειρώματος, βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με επαγωγικά σφραγισμένη επένδυση με αλουμίνιο. Μέγεθος συσκευασίας 4 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1976/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Υεγτuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα
λενακαπαβίρης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο μονής δόσης περιέχει νατριούχο λενακαπαβίρη που ισοδυναμεί με 463,5 mg λενακαπαβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521) και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
2 φιαλίδια μονής δόσης
2 σύριγγες αναρρόφησης
2 σύριγγες
2 βελόνες ένεσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1976/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υεγτuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα
λενακαπαβίρης
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Υεγτuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα
λενακαπαβίρης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

463,5 mg/1,5 mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μόνο για Επαγγελματίες Υγείας
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ x2



ΣΥΡΙΓΓΑ x2



ΒΕΛΟΝΑ ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ 18 G, 40 mm x2



ΒΕΛΟΝΑ ΕΝΕΣΗΣ 22 G, 13 mm x2



ΣΗΜΕΙΩΣΗ: όλα τα συστατικά προορίζονται για μία χρήση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΠΡΟΣΟΧΗ!

- ΔΥΟ ενέσεις του 1,5 mL απαιτούνται για μια πλήρη δόση
- Η βελόνα 18 G προορίζεται μόνο για αναρρόφηση

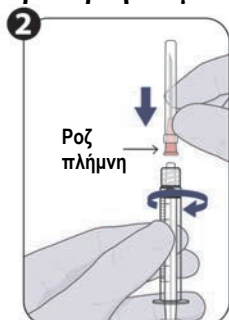
Βεβαιωθείτε ότι:

- Το φιαλίδιο και η προετοιμασμένη σύριγγα περιέχουν **κίτρινο προς καφέ διάλυμα χωρίς σωματίδια**
- Τα περιεχόμενα **δεν έχουν υποστεί ζημιά**
- Το προϊόν **δεν έχει λήξει**

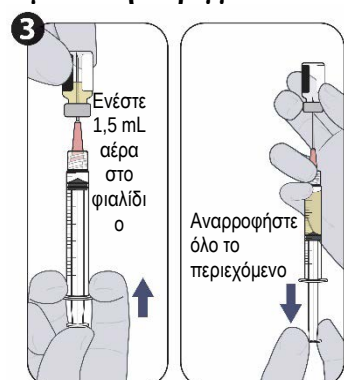
Προετοιμάστε το Φιαλίδιο



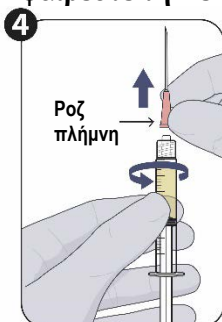
Προσαρτήστε μια Βελόνα Αναρρόφησης 18 G στη Σύριγγα



Γεμίστε τη Σύριγγα



Αφαιρέστε τη Βελόνα Αναρρόφησης 18 G από τη Σύριγγα



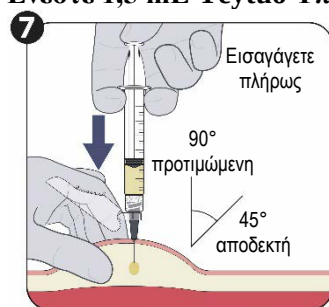
Προσαρτήστε μια Βελόνα 22 G στη Σύριγγα, Απομακρύνετε τις Φυσαλίδες Αέρα και Προετοιμάστε έως το 1,5 mL



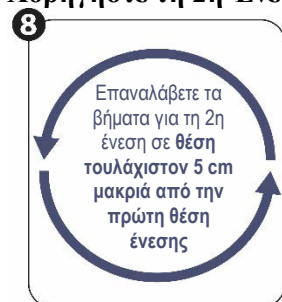
Επιλέξτε και Καθαρίστε μια Θέση Ένεσης



Ενέστε 1,5 mL Yeytuo Υποδορίως



Χορηγήστε τη 2η Ένεση



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ (ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yeytuo 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λενακαπαβίρης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο λενακαπαβίρη που ισοδυναμεί με 300 mg λενακαπαβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1976/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Yeytuo [Μόνο για το κουτί]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό
[Μόνο για το κουτί]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN
[Μόνο για το κουτί]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Yeytuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα λενακαπαβίρης

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Yeytuo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Yeytuo
3. Πώς χορηγείται το Yeytuo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Yeytuo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Yeytuo και ποια είναι η χρήση του

Το Yeytuo περιέχει τη δραστική ουσία 300 mg λενακαπαβίρη. Πρόκειται για ένα αντιρετροϊκό φάρμακο μακράς δράσης που είναι γνωστό ως αναστολέας καψιδίου. Η λενακαπαβίρη, η δραστική ουσία του Yeytuo, δεσμεύεται σε πρωτεΐνες της εξωτερικής στιβάδας του ιού HIV-1, διαταράσσοντας την ικανότητά του να πολλαπλασιάζεται και να εξαπλώνεται.

Το Yeytuo χρησιμοποιείται για να βοηθήσει **στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους** βάρους τουλάχιστον 35 kg, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HIV-1. Αυτό ονομάζεται *προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP)*. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Yeytuo

Μην λάβετε το Yeytuo

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λενακαπαβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν **δεν γνωρίζετε αν έχετε HIV. Πρέπει να κάνετε εξετάσεις** για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε ήδη HIV πριν από την έναρξη θεραπείας με το Yeytuo. Το Yeytuo μπορεί να αποτρέψει τον HIV μόνο αν δεν τον έχετε ήδη.
- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - **ριφαμπικίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης
 - **καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
 - **Υπέρικο το διάτρητο (*Hypericum perforatum*)**, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους

→ **Μην λάβετε το Yeytuo και ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως** εάν πιστεύετε ότι κάτι από αυτά ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- **Η λήψη απλώς του Yeytuo μπορεί να μην σας προφυλάξει από τον HIV. Λάβετε επιπλέον μέτρα για να συμβάλετε στην πρόληψη του HIV ενώ λαμβάνετε το Yeytuo.**
 - Πάντα να τηρείτε πρακτικές ασφαλέστερου σεξ. Χρησιμοποιείτε προφυλακτικά για να μειώσετε την επαφή με σπέρμα, κολπικά υγρά ή αίμα.
 - Μην μοιράζεστε και μην ξαναχρησιμοποιείτε βελόνες ή άλλο εξοπλισμό ένεσης ή φαρμάκων.
 - Κάντε εξετάσεις για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως σύφιλη και γονόρροια. Αυτές οι λοιμώξεις διευκολύνουν τη λοίμωξη από HIV.
- **Κάντε εξετάσεις για HIV** όταν σας το πει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Πρέπει να κάνετε εξετάσεις πριν από την έναρξη του Yeytuo και πριν από κάθε ένεση, για να βεβαιωθείτε ότι παραμένετε αρνητικοί στη δοκιμασία για HIV κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- **Τηρήστε όλα τα ραντεβού σας** για να λάβετε τις ενέσεις Yeytuo εγκαίρως. Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν σκέφτεστε να διακόψετε τις ενέσεις: Η διακοπή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης HIV. Εάν διακόψετε ή παραλείψετε τις προγραμματισμένες σας ενέσεις, ίσως χρειαστεί να λάβετε άλλα φάρμακα ή προφυλάξεις για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης HIV και ενδεχομένως ανάπτυξης ιικής αντοχής.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε λοίμωξη από HIV. Μπορεί να θέλουν να κάνουν περισσότερες εξετάσεις, για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε ακόμα HIV.
- Αν εμφανίσετε γριπώδη ασθένεια, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε πρόσφατα μολυνθεί από HIV. Αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης από HIV:
 - εξάντληση
 - πυρετός
 - αρθρικά ή μυϊκά άλγη
 - κεφαλαλγία
 - έμετος ή διάρροια
 - εξάνθημα
 - νυκτερινοί ιδρώτες
 - διόγκωση λεμφαδένων στον τράχηλο ή στη βουβωνική χώρα

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για οποιαδήποτε γριπώδη ασθένεια**, είτε τον μήνα πριν ξεκινήσετε το Yeytuo είτε οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της λήψης του Yeytuo.

Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο πρόληψης του HIV.

- **Το Yeytuo είναι ένα φάρμακο μακράς δράσης**
Εάν σταματήσετε τις ενέσεις Yeytuo, η λενακαπαβίρη (η δραστική ουσία στο Yeytuo) μπορεί να παραμείνει στο σώμα σας για ένα ή περισσότερα χρόνια μετά την τελευταία ένεση, **αλλά η ποσότητα στο σώμα σας μπορεί να είναι πολύ χαμηλή για να σας προστατεύσει από HIV.**
- **Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης του Yeytuo**
→ Στη θέση ένεσης, ενδέχεται να εμφανιστεί μια σκληρυμένη μάζα ή οζίδιο. Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτά τα οζίδια έχουν παραμείνει πάνω από ένα έτος και σε κάποιες περιπτώσεις, δεν φεύγουν ποτέ. Αν δεν έχει φύγει μέχρι την επόμενη ένεση, ειδοποιήστε τον γιατρό σας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε κανένα άτομο που ζυγίζει λιγότερο από 35 kg, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτά τα άτομα.

Άλλα φάρμακα και Yeytuo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Yeytuo μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να εμποδίσει το Yeytuo ή άλλα φάρμακα να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Yeytuo:

- **ριφαμπικίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως τηςφυματίωσης
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **Υπέρικο το διάτρητο** (*Hypericum perforatum*), ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους

→ Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **μην λάβετε την ένεση Yeytuo και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ιδιαίτερα εάν παίρνετε:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως τηςφυματίωσης, τα οποία περιέχουν:
 - ριφαμπουτίνη ή ριφαπεντίνη
- αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων, τα οποία περιέχουν:
 - οξκαρβαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας, τα οποία περιέχουν:
 - διυδροεργοταμίνη ή εργοταμίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης, τα οποία περιέχουν:
 - σιλδεναφίλη ή ταδαλαφίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας, τα οποία περιέχουν:
 - βαρδεναφίλη
- κορτικοστεροειδή (γνωστά και ως «στεροειδή») που λαμβάνονται από το στόμα ή χορηγούνται με ένεση, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και άλλων ασθενειών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή στο σώμα, τα οποία περιέχουν:
 - δεξαμεθαζόνη ή υδροκορτιζόνη/κορτιζόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης, τα οποία περιέχουν:
 - λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη
- αντιαρρυθμικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων, τα οποία περιέχουν:
 - διγοξίνη
- φάρμακα που σας βοηθούν να κοιμηθείτε, τα οποία περιέχουν:
 - μιδαζολάμη ή τριαζολάμη.
- αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία θρόμβων αίματος, τα οποία περιέχουν:
 - ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη ή εδοξαβάνη

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα ή εάν αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα ενώ λαμβάνετε το Yeytuo. Μην σταματήσετε οποιαδήποτε θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Το Yeytuo είναι ένα φάρμακο μακράς δράσης. Εάν, μετά από συζήτηση με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, αποφασίσετε να διακόψετε αυτό το φάρμακο, θα πρέπει να γνωρίζετε ότι χαμηλά επίπεδα 300 mg λενακαπαβίρης μπορεί να παραμείνουν στον οργανισμό σας για πολλούς μήνες μετά την τελευταία ένεση. Μερικά άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεαστούν από τα χαμηλά επίπεδα 300 mg λενακαπαβίρης στον οργανισμό σας, εάν τα πάρετε εντός 9 μηνών μετά από την τελευταία ένεση του Yeytuo. Θα πρέπει να ελέγξετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είναι ασφαλές να πάρετε αυτά τα φάρμακα αφού διακόψετε το Yeytuo.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν θηλάζετε ή σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Yeytuo δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Yeytuo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ένεση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Yeytuo

Πρέπει να έχετε αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία για HIV πριν από την έναρξη του Yeytuo και πριν από κάθε ένεση.

Θα λάβετε δισκία από στόματος και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει ενέσεις κάτω από το δέρμα (υποδορίως) όταν αρχίσετε το Yeytuo. Στη συνέχεια, θα λαμβάνετε ενέσεις κάθε 6 μήνες.

Ημέρα 1:

- **Δύο δισκία** που λαμβάνονται από το στόμα. Αυτά μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
- **Δύο ενέσεις** που χορηγούνται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Οι δύο ενέσεις θα χορηγηθούν ταυτόχρονα σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών μεταξύ τους και μπορεί να χορηγηθούν στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) ή τον μηρό.

Ημέρα 2:

- **Δύο δισκία** που λαμβάνονται από το στόμα, όπως παραπάνω.

Κάθε 6 μήνες:

- **Δύο ενέσεις** που χορηγούνται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, όπως παραπάνω.

Εάν δυσκολεύεστε να καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, μπορείτε να το χωρίσετε στη μέση. Πάρτε και τα δύο μισά του δισκίου το ένα μετά το άλλο, για να λάβετε την πλήρη δόση. Μην αποθηκεύετε το χωρισμένο δισκίο.

Είναι σημαντικό να πηγαίνετε στα προγραμματισμένα ραντεβού σας κάθε 6 μήνες (26 εβδομάδες), για να λαμβάνετε τις ενέσεις του Yeytuo. Αυτό θα συνεχίσει να συμβάλλει στην προστασία από τη λοίμωξη από HIV.

- Προγραμματίστε το ραντεβού σας με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, για να βεβαιωθείτε ότι θα λάβετε τις επόμενες ενέσεις σας εγκαίρως.
- Πρέπει να λάβετε τις επόμενες ενέσεις σας εντός 28 εβδομάδων από την τελευταία ένεση.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη ποσότητα ενέσιμου Yeytuo από την κανονική

Ο γιατρός σας ή ένας νοσοκόμος θα σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο, οπότε είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη ποσότητα από την κανονική. Εάν ανησυχείτε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού για τη χορήγηση ένεσης του Yeytuo

- Εάν πιστεύετε ότι δεν θα μπορέσετε να πάτε σε ένα ραντεβού για τις ενέσεις σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατόν για να συζητήσετε τις επιλογές σας. Εάν πρέπει να καθυστερήσετε ένα προγραμματισμένο ραντεβού ένεσης, υπάρχει η επιλογή να λάβετε προσωρινά δισκία Yeytuo.
- **Χρήση δισκίων Yeytuo, εάν πρέπει να καθυστερήσετε ένα ραντεβού ένεσης**
 - **Πάρτε ένα δισκίο από στόματος, κάθε 7 ημέρες μέχρι να συνεχίσετε τις ενέσεις.** Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
 - Είναι σημαντικό να συνεχίσετε το Yeytuo όπως συνιστά ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.

Εάν ξεχάσετε τη λήψη των δισκίων ή κάνετε εμετό, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τα δισκία Yeytuo, για να δείτε τι θα πρέπει να κάνετε.

Μην σταματήσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις Yeytuo χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας

Συνεχίστε να λαμβάνετε τις ενέσεις Yeytuo για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Μην τις διακόψετε, εκτός αν λάβετε οδηγία από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Οι ενέσεις ή τα δισκία του Yeytuo που παραλείπετε αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από HIV.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- **Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης του Yeytuo**
Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - σκληρή μάζα ή οζίδιο, που μπορεί να πάρει περισσότερο χρόνο για να φύγει από ό,τι άλλες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ή ενδέχεται και να μη φύγει
 - άλγος και δυσφορία
 - φλεγμονώδη αντίδραση, όπως κοκκίνισμα, φαγούρα και πρήξιμο
 - ανοιχτή πληγή στο δέρμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Yeytuo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yeytuo

Η δραστική ουσία είναι η λενακαπαβίρη. Κάθε φιαλίδιο μονής χρήσης περιέχει 463,5 mg λενακαπαβίρη.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Yeytuo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) Yeytuo είναι ένα διαυγές, κίτρινο προς καφέ διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια. Το Yeytuo διατίθεται σε δύο γυάλινα φιαλίδια, τα οποία περιέχουν έκαστο 1,5 ml ενέσιμου διαλύματος. Αυτά τα φιαλίδια περιλαμβάνονται σε ένα κιτ ένεσης που περιέχει επίσης 2 βελόνες αναρρόφησης (που επιτρέπουν στον γιατρό σας ή έναν νοσοκόμο να αναρροφήσει το Yeytuo από το φιαλίδιο), 2 αναλώσιμες σύριγγες και 2 βελόνες ένεσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ιρλανδία

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας

Οδηγίες χρήσης - Yeytuo 464 mg ενέσιμο διάλυμα

Κάθε συσκευασία περιέχει

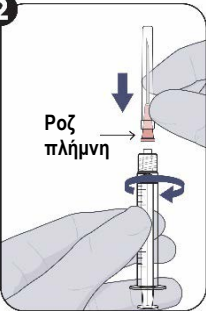
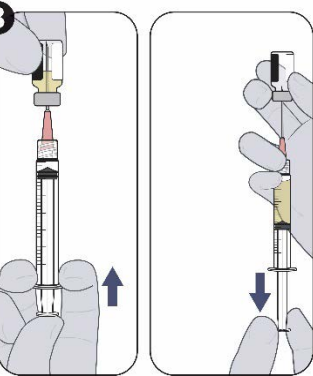
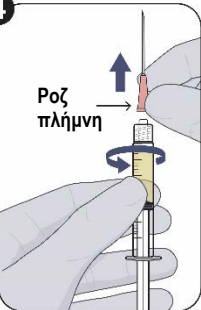
2 x φιαλίδια	
2 x σύριγγες	
2 x βελόνες αναρρόφησης 18 G, 40 mm	
2 x βελόνες ένεσης 22 G, 13 mm	

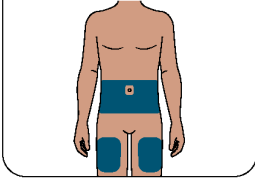
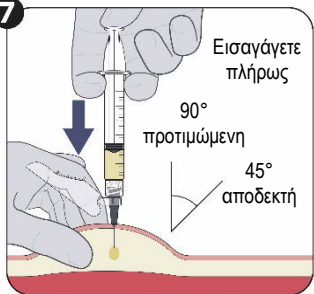
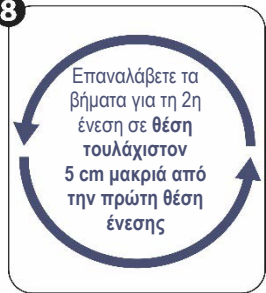
Όλα τα συστατικά προορίζονται για μία χρήση.

Για μια πλήρη δόση απαιτούνται δύο ενέσεις 1,5 mL. Η βελόνα 18 G προορίζεται μόνο για αναρρόφηση.

Βεβαιωθείτε ότι:

- Το φιαλίδιο περιέχει κίτρινο προς καφέ διάλυμα χωρίς σωματίδια
- Τα περιεχόμενα δεν έχουν υποστεί ζημιά
- Το προϊόν δεν έχει λήξει

1. Προετοιμάστε το Φιαλίδιο	
	Αφαιρέστε το πώμα.
	Καθαρίστε το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου με μαντηλάκι αλκοόλης.
2. Προσαρτήστε μια Βελόνα Αναρρόφησης 18 G στη Σύριγγα	
	
3. Γεμίστε τη Σύριγγα	
	• Ενέστε 1,5 mL αέρα στο φιαλίδιο. • Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο.
4. Αφαιρέστε τη Βελόνα Αναρρόφησης 18 G από τη Σύριγγα	
	

5. Προσαρτήστε μια Βελόνα Ένεσης 22 G στη Σύριγγα, Απομακρύνετε τις Φυσαλίδες Αέρα και Προετοιμάστε έως το 1,5 mL	
5 	
6. Επιλέξτε και Καθαρίστε μια Θέση Ένεσης	
6 ● = Επιλογές θέσης ένεσης (τουλάχιστον 5 cm από τον ομφαλό) 	Επιλογές θέσης ένεσης (τουλάχιστον 5 cm από τον ομφαλό)
7. Ενέστε 1,5 mL Υεγτιuo Υποδορίως	
7 	
8. Χορηγήστε τη 2η Ένεση	
8 	

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Yeytuo 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λενακαπαβίρης

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Yeytuo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Yeytuo
3. Πώς να πάρετε το Yeytuo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Yeytuo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Yeytuo και ποια είναι η χρήση του

Το Yeytuo περιέχει τη δραστική ουσία 300 mg λενακαπαβίρη. Πρόκειται για ένα αντιρετροϊκό φάρμακο μακράς δράσης που είναι γνωστό ως αναστολέας καψιδίου. Η λενακαπαβίρη, η δραστική ουσία του Yeytuo, δεσμεύεται σε πρωτεΐνες της εξωτερικής στιβάδας του ιού HIV-1, διαταράσσοντας την ικανότητά του να πολλαπλασιάζεται και να εξαπλώνεται.

Το Yeytuo χρησιμοποιείται για να βοηθήσει **στην πρόληψη της λοίμωξης από HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους** βάρους τουλάχιστον 35 kg, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HIV-1. Αυτό ονομάζεται *προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP)*. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να πάρετε τα δισκία Yeytuo πριν σας χορηγηθούν για πρώτη φορά ενέσεις Yeytuo.

Εάν σας χορηγούνται ενέσεις Yeytuo, αλλά σκοπεύετε να παραλείψετε τις προγραμματισμένες ενέσεις Yeytuo, μπορείτε να πάρετε δισκία Yeytuo, μέχρι να μπορέσετε να λάβετε ξανά τις ενέσεις (βλ. παράγραφο 3).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Yeytuo

Μην πάρετε το Yeytuo

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λενακαπαβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν **δεν γνωρίζετε αν έχετε HIV**. Πρέπει να κάνετε εξετάσεις για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε ήδη HIV πριν από την έναρξη θεραπείας με το Yeytuo. Το Yeytuo μπορεί να αποτρέψει τον HIV μόνο αν δεν τον έχετε ήδη.

- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - **ριφαμπικίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης
 - **καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
 - **Υπέρικο το διάτρητο (*Hypericum perforatum*)**, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους

→ **Μην πάρετε το Yeytuo και ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο αμέσως** εάν πιστεύετε ότι κάτι από αυτά ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- **Η λήψη απλώς του Yeytuo μπορεί να μην σας προφυλάξει από τον HIV. Λάβετε επιπλέον μέτρα για να συμβάλετε στην πρόληψη του HIV ενώ λαμβάνετε το Yeytuo.**
 - Πάντα να τηρείτε πρακτικές ασφαλέστερου σεξ. Χρησιμοποιείτε προφυλακτικά για να μειώσετε την επαφή με σπέρμα, κολπικά υγρά ή αίμα.
 - Μην μοιράζεστε και μην ξαναχρησιμοποιείτε βελόνες ή άλλο εξοπλισμό ένεσης ή φαρμάκων.
 - Κάντε εξετάσεις για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως σύφιλη και γονόρροια. Αυτές οι λοιμώξεις διευκολύνουν τη λοίμωξη από HIV.
- **Κάντε εξετάσεις για HIV** όταν σας το πει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Πρέπει να κάνετε εξετάσεις πριν από την έναρξη του Yeytuo και πριν από κάθε ένεση, για να βεβαιωθείτε ότι παραμένετε αρνητικοί στη δοκιμασία για HIV κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- **Τηρήστε όλα τα ραντεβού σας** για να λάβετε τις ενέσεις Yeytuo εγκαίρως. Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν σκέφτεστε να διακόψετε τις ενέσεις: Η διακοπή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης HIV. Εάν διακόψετε ή παραλείψετε τις προγραμματισμένες σας ενέσεις, ίσως χρειαστεί να λάβετε άλλα φάρμακα ή προφυλάξεις για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης HIV και ενδεχομένως ανάπτυξης ιικής αντοχής.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε λοίμωξη από HIV. Μπορεί να θέλουν να κάνουν περισσότερες εξετάσεις, για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε ακόμα HIV.
- Αν εμφανίσετε γριπώδη ασθένεια, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε πρόσφατα μολυνθεί από HIV. Αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης από HIV:
 - εξάντληση
 - πυρετός
 - αρθρικά ή μυϊκά άλγη
 - κεφαλαλγία
 - έμετος ή διάρροια
 - εξάνθημα
 - νυκτερινοί ιδρώτες
 - διόγκωση λεμφαδένων στον τράχηλο ή στη βουβωνική χώρα

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για οποιαδήποτε γριπώδη ασθένεια**, είτε τον μήνα πριν ξεκινήσετε το Yeytuo είτε οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της λήψης του Yeytuo.

Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο πρόληψης του HIV.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε κανένα άτομο που ζυγίζει λιγότερο από 35 kg, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτά τα άτομα.

Άλλα φάρμακα και Υεγτιο

Ενημερώστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Υεγτιο μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να εμποδίσει το Υεγτιο ή άλλα φάρμακα να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Υεγτιο:

- **ριφαμπικίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως τηςφυματίωσης
- **καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **Υπέरिकο το διάτρητο** (*Hypericum perforatum*), ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους

→ Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **μην πάρετε το Υεγτιο και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ιδιαίτερα εάν παίρνετε:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως τηςφυματίωσης, τα οποία περιέχουν:
 - ριφαμπουτίνη ή ριφαπεντίνη
- αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων, τα οποία περιέχουν:
 - οξκαρβαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας, τα οποία περιέχουν:
 - διυδροεργοταμίνη ή εργοταμίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης, τα οποία περιέχουν:
 - σιλденаφίλη ή ταδαλαφίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας, τα οποία περιέχουν:
 - βαρδεναφίλη
- κορτικοστεροειδή (γνωστά και ως «στεροειδή») που λαμβάνονται από το στόμα ή χορηγούνται με ένεση, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και άλλων ασθενειών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή στο σώμα, τα οποία περιέχουν:
 - δεξαμεθαζόνη ή υδροκορτιζόνη/κορτιζόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης, τα οποία περιέχουν:
 - λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη
- αντιαρρυθμικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων, τα οποία περιέχουν:
 - διγοξίνη
- φάρμακα που σας βοηθούν να κοιμηθείτε, τα οποία περιέχουν:
 - μιδαζολάμη ή τριαζολάμη.
- αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία θρόμβων αίματος, τα οποία περιέχουν:
 - ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη ή εδοξαμπάνη

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα** ή εάν αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα ενώ λαμβάνετε το Υεγτιο. Μην σταματήσετε οποιαδήποτε θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν θηλάζετε ή σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Υeytuo δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Υeytuo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να παίρνετε το Υeytuo

Πρέπει να έχετε αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία για HIV πριν από την έναρξη του Υeytuo και πριν από κάθε ένεση.

Θα λάβετε δισκία από στόματος και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει ενέσεις κάτω από το δέρμα (υποδορίως) όταν αρχίσετε το Υeytuo. Στη συνέχεια, θα λαμβάνετε ενέσεις κάθε 6 μήνες.

Ημέρα 1:

- Δύο δισκία που λαμβάνονται από το στόμα. Αυτά μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
- Δύο ενέσεις που χορηγούνται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Οι δύο ενέσεις θα χορηγηθούν ταυτόχρονα σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών μεταξύ τους και μπορεί να χορηγηθούν στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) ή τον μηρό.

Ημέρα 2:

- Δύο δισκία που λαμβάνονται από το στόμα, όπως παραπάνω.

Κάθε 6 μήνες:

- Δύο ενέσεις που χορηγούνται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, όπως παραπάνω.

Εάν δυσκολεύεστε να καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, μπορείτε να το χωρίσετε στη μέση. Πάρτε και τα δύο μισά του δισκίου το ένα μετά το άλλο, για να λάβετε την πλήρη δόση. Μην αποθηκεύετε το χωρισμένο δισκίο.

Είναι σημαντικό να πηγαίνετε στα προγραμματισμένα ραντεβού σας κάθε 6 μήνες (26 εβδομάδες), για να λαμβάνετε τις ενέσεις του Υeytuo. Αυτό θα συνεχίσει να συμβάλλει στην προστασία από τη λοίμωξη από HIV.

- Προγραμματίστε το ραντεβού σας με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, για να βεβαιωθείτε ότι θα λάβετε τις επόμενες ενέσεις σας εγκαίρως.
- Πρέπει να λάβετε τις επόμενες ενέσεις σας εντός 28 εβδομάδων από την τελευταία ένεση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Υeytuo από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για συμβουλές. Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Υeytuo από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση δισκίων Yeytuo.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε τα δισκία σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν κάνετε εμετό εντός 3 ωρών μετά τη λήψη των δισκίων Yeytuo, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας και πάρτε άλλα δύο δισκία. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 3 ώρες μετά τη λήψη του Yeytuo, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλα δισκία έως την επόμενη προγραμματισμένη λήψη δισκίων ή ένεσης.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού για τη χορήγηση ένεσης του Yeytuo

- Εάν πιστεύετε ότι δεν θα μπορέσετε να πάτε σε ένα ραντεβού για τις ενέσεις σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατόν για να συζητήσετε τις επιλογές σας. Εάν πρέπει να παραλείψετε ένα προγραμματισμένο ραντεβού ένεσης, υπάρχει η επιλογή να λάβετε προσωρινά δισκία Yeytuo.
- **Χρήση δισκίων Yeytuo, εάν πρέπει να παραλείψετε ένα ραντεβού ένεσης**
 - **Πάρτε ένα δισκίο από στόματος, κάθε 7 ημέρες μέχρι να συνεχίσετε τις ενέσεις.** Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
 - Είναι σημαντικό να συνεχίσετε το Yeytuo όπως συνιστά ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.

Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Yeytuo χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Πάρτε το Yeytuo για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός σας. Μην το διακόψετε, εκτός αν λάβετε οδηγία από τον γιατρό σας. Οι ενέσεις ή τα δισκία του Yeytuo που παραλείπετε αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από HIV.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Yeytuo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yeytuo

Η δραστική ουσία είναι η λενακαπαβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο λενακαπαβίρη που ισοδυναμεί με 300 mg λενακαπαβίρη.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), κοποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό (E572), πολοξαμερή (βλ. παράγραφο 2, *Το Yeytuo περιέχει νάτριο*).

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Yeytuo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Yeytuo είναι μπεζ, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «62L» στην άλλη πλευρά του δισκίου. Το Yeytuo διατίθεται σε φιάλη 4 δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει μια αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό πακέτο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ιρλανδία

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και θεωρεί ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.