

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yeytuo 464 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial monodosis contiene lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir en 1,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de amarilla a marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Yeytuo inyectable está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis preexposición (PrEP), con el fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes con riesgo aumentado de adquirir el VIH-1, que pesen al menos 35 kg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Yeytuo debe ser prescrito por un profesional sanitario con experiencia en el manejo de la prevención de la infección del VIH.

Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario.

Todas las personas se deben someter a pruebas de detección del VIH-1 antes de iniciar lenacapavir, antes de cada inyección posterior y, además, cuando sea clínicamente apropiado (ver las secciones 4.3 y 4.4). Tanto la prueba combinada antígeno/anticuerpo como la prueba basada en el ARN del VIH deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH estuviera disponible después del inicio de lenacapavir. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas pruebas, las pruebas deben seguir las directrices locales.

Antes de iniciar Yeytuo, los profesionales sanitarios deben identificar a las personas para las que sea apropiada la pauta posológica de inicio requerida y de inyecciones de continuación cada 6 meses, y asesorarlas sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración (ver sección 4.4).

Posología

La pauta posológica en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg consiste en una dosis inicial requerida (inyecciones subcutáneas y comprimidos orales) seguida de una dosis de continuación cada 6 meses (inyecciones subcutáneas) (Tabla 1).

Los comprimidos orales se pueden tomar con o sin alimentos (ver la ficha técnica de Yeytuo comprimidos).

Tabla 1: Pauta posológica para el inicio y la continuación de lenacapavir

Tiempo	
Dosis de lenacapavir: Inicio^a	
Día 1	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones ^b de 1,5 ml) 600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 2	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Dosis de lenacapavir: Continuación	
Cada 6 meses (26 semanas) ^c +/-2 semanas	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones ^b de 1,5 ml)

a Se requiere la pauta posológica de inicio completa, que consiste en inyecciones subcutáneas y comprimidos orales; la eficacia de lenacapavir solo se ha establecido con esta pauta posológica.

b Dos inyecciones, con la segunda inyección a una distancia mínima de 5 centímetros de la primera (ver Forma de administración).

c A partir de la fecha de la última inyección.

Dosis omitidas

Inyecciones retrasadas previstas

Durante la continuación de la posología, si se prevé que la inyección programada para los 6 meses se retrase más de 2 semanas, se puede utilizar lenacapavir comprimidos como puente oral de forma provisional (durante un máximo de 6 meses si es necesario), hasta que se reanuden las inyecciones. El puente oral se debe iniciar en un plazo de 26 a 28 semanas a partir de la última inyección. La pauta posológica es de 300 mg (1 comprimido) por vía oral, una vez cada 7 días. Reanudar la dosis de la inyección de continuación en los 7 días siguientes a la última dosis oral (ver Tabla 1).

Inyecciones olvidadas

Durante el período de continuación, si han transcurrido más de 28 semanas desde la última inyección y no se ha tomado lenacapavir comprimidos como puente oral, volver a comenzar la pauta posológica de inicio desde el Día 1 (ver Tabla 1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de lenacapavir en personas de edad avanzada. Se dispone de datos limitados sobre el uso de lenacapavir en personas mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de lenacapavir en personas con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). No se ha estudiado lenacapavir en personas con enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min o que están recibiendo terapia de reemplazo renal) (ver sección 5.2); por lo tanto, lenacapavir se debe utilizar con precaución en estas personas.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de lenacapavir en personas con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado lenacapavir en personas con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2); por lo tanto, lenacapavir se debe utilizar con precaución en estas personas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lenacapavir en niños y adolescentes con un peso inferior a 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente.

Las inyecciones de lenacapavir solo se deben administrar por vía subcutánea en el abdomen o el muslo (dos inyecciones, con la segunda inyección a una distancia mínima de 5 centímetros de la primera inyección) por un profesional sanitario (ver sección 6.6). NO se deben administrar por vía intradérmica (ver sección 4.4).

Para las instrucciones de preparación y administración, ver las “Instrucciones de uso” del prospecto. Las “Instrucciones de uso” también se encuentran disponibles en una tarjeta en el kit de inyección.

Tras la inyección de lenacapavir, se forma un depósito subcutáneo del fármaco por el que lenacapavir se libera lentamente desde el lugar de administración. En algunas personas, esto puede dar lugar a un nódulo en la zona de inyección (ver las secciones 4.8 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso en personas cuyo estado de VIH-1 se desconoce (ver sección 4.4).

Administración concomitante con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, como:

- antibacterianos: rifampicina
- antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína
- productos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

(ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estrategia de prevención

Yeytuo solo se debe utilizar para prevenir la adquisición del VIH-1 en personas con resultado negativo del VIH confirmado. Se debe confirmar el estado seronegativo del VIH-1 antes de iniciar lenacapavir. Las personas se deben someter de nuevo a una prueba del VIH-1 antes de cada inyección posterior de lenacapavir y, además, cuando sea clínicamente apropiado.

Si se sospechan exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1 o aparecen síntomas clínicos compatibles con una infección aguda por VIH-1, se debe volver a confirmar el estado serológico del VIH-1.

Yeytuo se debe utilizar para prevenir la adquisición del VIH-1 como parte de una estrategia para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Se debe identificar a las personas para las que sea apropiada la pauta posológica de inicio requerida y de inyecciones de continuación cada 6 meses. El incumplimiento de la pauta posológica de inicio requerida y de continuación (ver sección 4.2) puede dar lugar a la adquisición del VIH-1. Se debe asesorar y apoyar a las personas sobre el cumplimiento de la pauta de administración de lenacapavir, sobre el uso de otras medidas para prevenir las ITS y sobre la importancia de someterse a pruebas de detección del VIH-1 y otras ITS.

Las concentraciones plasmáticas medias de lenacapavir asociadas a una actividad antiviral significativa se alcanzaron el día 2 de administración de la dosis de inicio requerida y se mantuvieron durante el intervalo de administración de 26 semanas (ver sección 5.2). No se conoce el tiempo exacto desde el inicio de lenacapavir para la PrEP del VIH-1 hasta la protección máxima frente a la infección por VIH-1.

Riesgo de resistencia

Es posible que lenacapavir no siempre sea eficaz en la prevención de la infección por VIH-1 (ver sección 5.1). Existe el riesgo de desarrollar resistencia a lenacapavir si una persona adquiere el VIH-1 antes o mientras recibe Yeytuo, o tras la interrupción de Yeytuo. Para minimizar este riesgo, es esencial confirmar el estado seronegativo del VIH-1 antes de cada inyección posterior y, además,

cuando sea clínicamente apropiado. Yeytuo por sí solo no constituye una pauta de tratamiento completa del VIH-1 y han aparecido mutaciones en algunas personas con infección por VIH-1 no detectada que solo tomaban Yeytuo. Las personas en las que se confirme que tienen VIH-1 deben iniciar inmediatamente una pauta de tratamiento completa del VIH-1 para reducir el riesgo de desarrollar resistencias.

Propiedades de acción prolongada

Las concentraciones residuales de lenacapavir pueden permanecer en la circulación sistémica de las personas durante períodos prolongados (hasta 12 meses o más).

Estas concentraciones pueden afectar a las exposiciones de otros medicamentos (es decir, sustratos sensibles de CYP3A y/o P-gp) que se inicien en los 9 meses siguientes a la última dosis subcutánea de lenacapavir (ver sección 4.5).

Si se interrumpe lenacapavir y es clínicamente apropiado continuar con la PrEP, se deben considerar formas alternativas de PrEP e iniciarse dentro de las 28 semanas siguientes a la última inyección de lenacapavir.

Reacciones en la zona de inyección

Reacciones en la zona de inyección con la administración inadecuada

La administración inadecuada (inyección intradérmica) se ha asociado con reacciones graves en la zona de inyección, incluyendo necrosis y úlceras. Las inyecciones de Yeytuo solamente se deben administrar por vía subcutánea (ver sección 4.2).

Nódulos e induraciones en la zona de inyección que tardan en resolverse o no se resuelven

La administración de Yeytuo puede dar lugar a reacciones locales en la zona de inyección (RZI), incluyendo nódulos e induraciones. El profesional sanitario debe informar a los pacientes que los nódulos y las induraciones en la zona de la inyección pueden tardar más en resolverse que otras RZI o pueden no resolverse (ver sección 4.8). El mecanismo que provoca la persistencia de los nódulos en la zona de inyección en algunas personas no se conoce completamente, pero puede estar relacionado con la presencia del depósito subcutáneo del fármaco y una respuesta asociada a cuerpo extraño en la zona de inyección. Las RZI no resueltas deben ser objeto de seguimiento clínico.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inductores moderados de CYP3A y P-gp (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 juntos (es decir, todas las 3 vías) (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir es un sustrato de CYP3A, P-gp y UGT1A1. Los inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar lugar a una reducción de la eficacia de lenacapavir. Está contraindicada la administración concomitante de lenacapavir con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (ver sección 4.3). Los inductores moderados de CYP3A y P-gp pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de

lenacapavir. No se recomienda la administración concomitante de lenacapavir con inductores moderados de CYP3A y P-gp (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (es decir, todas las 3 vías), puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración de inhibidores potentes de CYP3A4 en monoterapia o de inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp juntos no da lugar a un aumento clínicamente significativo de la exposición a lenacapavir.

Efecto de lenacapavir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Lenacapavir es un inhibidor moderado de CYP3A y un inhibidor de la P-gp. Se recomienda precaución si se administra lenacapavir de forma concomitante con un sustrato sensible de CYP3A y/o de la P-gp con un margen terapéutico estrecho. Lenacapavir no es un inhibidor clínicamente significativo de BCRP y no inhibe los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (*organic-anion-transporting polypeptides*, OATP).

Los datos clínicos de interacciones farmacológicas que afectan a lenacapavir proceden de estudios con lenacapavir oral. No se dispone de datos clínicos de interacciones farmacológicas con lenacapavir subcutáneo.

Tabla 2: Interacciones entre Yeytuo y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Yeytuo
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg una vez al día) (inductor potente de CYP3A e inductor de P-gp y UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{máx} : ↓ 55 %	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. La administración concomitante de rifabutina o rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenitoína	Interacción no estudiada. La administración concomitante de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína con lenacapavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital		No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4). Se debe considerar el uso de otros antiepilépticos.
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Yeytuo
FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor de UGT1A1 y P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{máx} : ↑ 560 %	No se recomienda la administración concomitante de lenacapavir con inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (ver sección 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg una vez al día) (inductor moderado de CYP3A e inductor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{máx} : ↓ 36 %	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{máx} : ↑ 110 %	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor e inductor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{máx} : ↑ 130 %	
Tenofovir alafenamida ^{c,e} (25 mg) (sustrato de P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % C _{máx} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{máx} : ↑ 23 %	No se requiere ajuste de dosis de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS ERGÓTICOS		
Dihidroergotamina Ergotamina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución cuando se administre dihidroergotamina o ergotamina de forma concomitante con lenacapavir.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de los inhibidores de PDE-5 puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar: No se recomienda la administración concomitante con tadalafilo. Uso de inhibidores de PDE-5 para disfunción eréctil: Sildenafil: Se recomienda una dosis inicial de 25 mg. Vardenafilo: No más de 5 mg en un período de 24 horas. Tadalafilo: • Para uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas • Para uso una vez al día: la dosis no debe exceder 2,5 mg

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Yeytuo
CORTICOESTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir. Las concentraciones plasmáticas de lenacapavir pueden disminuir con la administración concomitante de dexametasona sistémica.	La administración concomitante de lenacapavir con corticoesteroides cuyas exposiciones aumentan considerablemente con el uso de inhibidores de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Iniciar la administración con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente controlando la seguridad. Se recomienda precaución cuando se administre dexametasona sistémica de forma concomitante con lenacapavir, especialmente para el uso a largo plazo. Se debe considerar el uso de otros corticoesteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Iniciar la administración de lovastatina y simvastatina con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente controlando la seguridad (p. ej., miopatía).
Atorvastatina		No se requiere ajuste de dosis de atorvastatina.
Pitavastatina ^{c,e} (2 mg dosis única; administración simultánea o 3 días después de lenacapavir) (sustrato de OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de pitavastatina ni rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{c,e} (5 mg dosis única) (sustrato de BCRP y OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31 % C _{máx} : ↑ 57 %	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de digoxina puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución y un control de la concentración terapéutica de digoxina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Yeytuo
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg dosis única; vía oral; administración simultánea) (sustrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{máx} : ↑ 94 % 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{máx} : ↓ 46 %	Se recomienda precaución cuando se administre midazolam o triazolam de forma concomitante con lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg dosis única; vía oral; 1 día después de lenacapavir) (sustrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{máx} : ↑ 116 % 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{máx} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de triazolam puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) Rivaroxabán Dabigatrán Edoxabán	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de ACOD puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Debido al posible riesgo de sangrado, puede ser necesario ajustar la dosis de los ACOD. Consultar la ficha técnica del ACOD para obtener más información sobre el uso en combinación con inhibidores moderados de CYP3A y/o inhibidores de la P-gp.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg dos veces al día/200 mg dos veces al día) (inhibidor potente de CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de lenacapavir puede aumentar con la administración concomitante de itraconazol o ketoconazol.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una vez al día, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de famotidina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Yeytuo
ANTICONCEPTIVOS ORALES O DE ACCIÓN PROLONGADA		
Anticonceptivos de acción prolongada: Acetato de medroxiprogesterona Etonogestrel Enantato de noretisterona	Los datos observados no indican cambios clínicamente relevantes en la exposición de los anticonceptivos de acción prolongada.	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales o de acción prolongada.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol Progestinas	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
HORMONAS DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO (feminizantes o masculinizantes)		
Estradiol Testosterona	Los datos observados no indican cambios clínicamente relevantes en la exposición de estradiol y testosterona.	No se requiere ajuste de dosis de estas hormonas de afirmación de género.
Antiandrógenos Progestágeno	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	

- a En ayunas.
- b Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 300 mg en dosis única administrado por vía oral.
- c Con alimentos.
- d Estos fármacos antirretrovirales son sustratos para las enzimas/transportadores mencionados y no se deben administrar de forma concomitante con lenacapavir para la PrEP.
- e Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 600 mg en dosis única seguido de una pauta de carga de 600 mg dos veces al día durante 2 días; se administraron por vía oral dosis únicas de 600 mg de lenacapavir con cada medicamento administrado de forma concomitante.
- f Tenofovir alafenamida se convierte en tenofovir *in vivo*.
- g Principal metabolito activo de midazolam.
- h Este estudio se realizó utilizando una dosis de carga de 400 mg de voriconazol dos veces al día durante un día, seguidos de una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Personas en edad fértil

Las personas en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre las propiedades de acción prolongada de la inyección de lenacapavir.

Si una persona planea quedarse embarazada, se deben valorar los beneficios y los riesgos de iniciar o continuar Yeytuo durante el embarazo.

Embarazo

Hay datos limitados (130 partos) relativos al uso de lenacapavir en mujeres embarazadas. Las tasas de resultados adversos del embarazo en las participantes que recibieron Yeytuo fueron similares a las tasas de referencia notificadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar Yeytuo durante el embarazo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Lenacapavir está presente en la leche humana. Se detectaron concentraciones bajas de lenacapavir en lactantes alimentados con leche materna por personas que se quedaron embarazadas mientras recibían Yeytuo (ver sección 5.2). No se dispone de información suficiente relativa a los efectos de lenacapavir en recién nacidos/niños lactantes.

Se puede considerar Yeytuo durante la lactancia si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el niño.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina en seres humanos. Los estudios en animales indican que no hay efectos de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se prevé que la influencia de Yeytuo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en los ensayos PURPOSE 1 y PURPOSE 2 fue las reacciones en la zona de inyección (71 % y 85 % respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia ^a	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	reacciones en la zona de inyección ^b

a Frecuencia basada en todos los acontecimientos adversos en los ensayos PURPOSE 1 y PURPOSE 2 (ver sección 5.1) atribuidos por el investigador a lenacapavir (o al procedimiento).

b Incluye nódulo en la zona de inyección, dolor, induración, eritema, hinchazón, prurito, hematoma, calor, decoloración, edema, úlcera, hematoma, hemorragia y malestar.

Descripción de las reacciones adversas asociadas a la inyección

Reacciones locales en la zona de inyección (RZI)

PURPOSE 1

En PURPOSE 1, el 71 % de los participantes que recibieron lenacapavir experimentaron RZI, en comparación con el 38 % de los participantes que recibieron inyecciones de placebo (y emtricitabina/tenofovir alafenamida [FTC/TAF] o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato [FTC/TDF]). La mayoría de los participantes que recibieron lenacapavir presentaron RZI de gravedad leve (grado 1, 50 %) o moderada (grado 2, 21 %). Se notificaron RZI de grado 3 en 4 (0,2 %)

participantes, e incluyeron úlcera y nódulo. Se interrumpió lenacapavir debido a RZI en 4 (0,2 %) participantes.

Nódulos: Se notificaron nódulos en la zona de inyección en el 66 % de los participantes que recibieron lenacapavir y se resolvieron más lentamente que otras RZI. La duración mediana de los nódulos fue de 274 (180, 407) días. De los eventos de nódulos en la zona de inyección asociados a las inyecciones de lenacapavir del día 1, el 70 % se resolvieron en una mediana de 276 días.

Otras RZI: Las otras RZI notificadas en más del 2 % de los participantes que recibieron lenacapavir fueron dolor (34 %), hinchazón (5 %), induración (4 %) y prurito (3 %). La duración mediana de las RZI, sin incluir los nódulos y las induraciones, fue de 9 (4 a 30) días.

PURPOSE 2

En PURPOSE 2, el 85 % de los participantes que recibieron lenacapavir experimentaron RZI, en comparación con el 70 % de los participantes que recibieron inyecciones de placebo (y FTC/TDF). La mayoría de los participantes presentaron RZI de gravedad leve (grado 1, 66 %) o moderada (grado 2, 18 %). Se notificaron RZI de grado 3 en 14 (0,6 %) participantes, e incluyeron úlcera, dolor, eritema, edema y dermatitis. Se interrumpió lenacapavir debido a RZI en 26 (1,2 %) participantes.

Nódulos: Se notificaron nódulos en la zona de inyección en el 65 % de los participantes y se resolvieron más lentamente que otras RZI. La duración mediana de los nódulos fue de 239 (163, 362) días. De los eventos de nódulos en la zona de inyección asociados a las inyecciones de lenacapavir del día 1, el 70 % se resolvieron en una mediana de 269 días.

Otras RZI: Las otras RZI notificadas en más del 2 % de los participantes que recibieron lenacapavir fueron dolor (58 %), eritema (18 %), induración (16 %), hinchazón (7 %), prurito (4 %), hematoma (3 %) y calor (2 %). La duración mediana de las RZI, sin incluir los nódulos y las induraciones, fue de 4 (2 a 8) días.

Población pediátrica

La seguridad de lenacapavir se evaluó en 59 adolescentes con edades comprendidas entre 16 y < 18 años y con un peso $\geq$ 35 kg en los ensayos PURPOSE 1 y PURPOSE 2. Las reacciones adversas de los adolescentes fueron consistentes con las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar a la persona para detectar signos o síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Yeytuo consiste en medidas generales de apoyo, que incluyen el control de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico de la persona. Debido a que el grado de unión de lenacapavir a proteínas es elevado, es poco probable que se elimine de forma considerable mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; otros antivirales. Código ATC: J05AX31

Mecanismo de acción

Lenacapavir es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA). Lenacapavir inhibe la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico, incluida la captación nuclear de ADN proviral del VIH-1 mediada por la cápside (al bloquear la unión de proteínas de importación nuclear a la cápside), el ensamblaje y la liberación del virus (al interferir en la función de Gag/Gag-Pol, reduciendo la producción de subunidades CA), y la formación del núcleo de la cápside (al alterar la velocidad de asociación de las subunidades de la cápside, lo que resulta en cápsides malformadas).

Actividad antiviral y selectividad *in vitro*

Se evaluó la actividad antiviral de lenacapavir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE_{50} y de selectividad (CC_{50}/CE_{50}) oscilaron entre 30 y 190 pM y entre 140 000 y $> 1\,670\,000$, respectivamente, para la cepa salvaje (WT) del virus VIH-1. La EC_{95} ajustada a proteínas de lenacapavir fue 4 nM (3,87 ng por ml) en la línea celular T MT-4 para la cepa salvaje del virus VIH-1 virus.

Lenacapavir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir fue entre 15 y 25 veces menos activo frente a aislados del VIH-2 en comparación con el VIH-1.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado variantes del VIH-1 con sensibilidad reducida a lenacapavir en cultivo celular. En estudios de selección de resistencia *in vitro* con lenacapavir se identificaron 7 mutaciones en la CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S y T107N, individualmente o como una combinación de dos mutaciones. La sensibilidad fenotípica a lenacapavir fue entre 4 y $> 3\,226$ veces menor en comparación con el virus WT.

En ensayos clínicos

Hubo 2 infecciones incidentes (infecciones que se produjeron después del inicio de lenacapavir para la PrEP del VIH-1) entre los participantes del grupo de lenacapavir del ensayo PURPOSE 1. Ambas infecciones se produjeron después del momento del análisis primario. El genotipado del virus de uno de los participantes reveló la ausencia de sustituciones de la cápside asociadas a la resistencia a lenacapavir. El segundo participante tenía cargas virales demasiado bajas para el genotipado.

Hubo 3 infecciones incidentes entre los participantes del grupo de lenacapavir en el ensayo PURPOSE 2. Una de las infecciones se produjo después del momento del análisis primario. Se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia a lenacapavir en los virus de los 3 participantes, 2 con N74D y 1 con Q67H/K70R.

Resistencia cruzada

Se determinó la actividad antiviral *in vitro* de lenacapavir frente a una amplia gama de cepas de VIH-1 mutantes de sitio dirigido y de aislados del VIH-1 derivados del paciente con resistencia a las 4 clases principales de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, INSTI e IP; $n = 58$), así como frente a virus resistentes a inhibidores de la maduración ($n = 32$) y a virus resistentes a la clase de inhibidores de la entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc y enfuvirtida; $n = 42$). Estos datos indicaron que lenacapavir permaneció plenamente activo frente a todas las variantes analizadas, lo que demuestra un perfil de resistencia sin solapamiento. Asimismo, la actividad antiviral de lenacapavir en aislados de pacientes no se vio afectada por la presencia de polimorfismos naturales en Gag.

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio de diseño paralelo del intervalo QT/QTc, lenacapavir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTcF. Con exposiciones supraterapéuticas de lenacapavir (16 veces más altas que las exposiciones terapéuticas a lenacapavir), el aumento medio previsto (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) del intervalo QTcF fue de 2,6 (4,8) ms, y no hubo relación ($p = 0,36$) entre las concentraciones plasmáticas de lenacapavir y el cambio en el QTcF observado.

Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de lenacapavir para la prevención de la adquisición del VIH-1 se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, con control activo y multinacionales (PURPOSE 1 y PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Este estudio se realizó con mujeres cisgénero sexualmente activas. Se aleatorizó a los participantes para que recibieran lenacapavir según la pauta posológica recomendada (ver Tabla 1, sección 4.2; $n = 2\,134$), FTC/TAF una vez al día ($n = 2\,136$) o FTC/TDF una vez al día ($n = 1\,068$) en una proporción de 2:2:1.

La mediana de edad de los participantes fue de 21 años (rango, 16-26); y el 99,9 % eran negros. Las características en el momento basal de los participantes aleatorizados fueron similares a las de la población sometida a cribado.

La eficacia de lenacapavir se estableció comparando la incidencia del VIH-1 en el grupo de lenacapavir con la incidencia del VIH-1 en el grupo de FTC/TDF. No se observaron infecciones incidentes por VIH-1 en ninguno (0 %) de los participantes del grupo de lenacapavir, en comparación con 16 (1,5 %) participantes del grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demostró superioridad con una reducción del riesgo de adquirir el VIH-1 del 100 % frente a FTC/TDF (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados globales de la infección por VIH-1 en el ensayo PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1068	Razón de tasas (IC del 95 %)
Años-persona	1 939	949	-
Infecciones por VIH-1 (tasa de incidencia por 100 años-persona)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

IC = intervalo de confianza

PURPOSE 2

Este estudio se realizó en hombres cisgénero sexualmente activos, mujeres transgénero, hombres transgénero y personas de género no binario. Se aleatorizó a los participantes para que recibieran lenacapavir según la pauta posológica recomendada (ver Tabla 1, sección 4.2; $n = 2\,179$) o FTC/TDF una vez al día ($n = 1\,086$) en una proporción 2:1.

La mediana de la edad de los participantes fue de 29 años (rango, 17-74); el 33 % eran blancos; el 27 % negros; el 13 % asiáticos; el 63 % hispanos/latinos; el 22 % se identificaban como personas de género diverso (mujeres transgénero, hombres transgénero y personas de género no binario); y el 1 % tenían más de 65 años. Las características en el momento basal de los participantes aleatorizados fueron similares a las de la población sometida a cribado.

La eficacia de lenacapavir se estableció comparando la incidencia del VIH-1 en el grupo de lenacapavir con la incidencia del VIH-1 en el grupo de FTC/TDF. Se observaron infecciones incidentes por VIH-1 en 2 (0,1 %) participantes del grupo de lenacapavir, en comparación con 9 (0,8 %) participantes del grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demostró superioridad con una reducción

del 89 % frente a FTC/TDF (Tabla 5). Las infecciones por VIH-1 en los dos participantes que recibieron lenacapavir se diagnosticaron mediante pruebas serológicas estándar para el VIH.

Tabla 5: Resultados globales de la infección por VIH-1 en el ensayo PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Razón de tasas (IC del 95 %)
Años-persona	1 938	967	-
Infecciones por VIH-1 (tasa de incidencia por 100 años-persona)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC = intervalo de confianza

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con lenacapavir en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención del VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administración subcutánea

La biodisponibilidad absoluta de lenacapavir tras la administración subcutánea fue del 91 % según el análisis de farmacocinética poblacional. Lenacapavir administrado por vía subcutánea forma un depósito de fármaco que se libera lentamente desde el lugar de administración, con concentraciones plasmáticas máximas 84 días después de la dosis.

Administración oral

Lenacapavir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 4 horas después de la administración de lenacapavir. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lenacapavir es baja (aproximadamente entre el 4 y el 7 %). Lenacapavir es un sustrato de P-gp.

El AUC, $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ de lenacapavir después de la administración de una comida con un contenido bajo en grasa (~400 kcal, 25 % de grasa) o con un contenido alto en grasa (~1 000 kcal, 50 % de grasa) y en ayunas fueron comparables. Lenacapavir oral se puede administrar con o sin alimentos.

Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 6 se presentan las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de lenacapavir tras la administración oral y subcutánea a participantes adultos y adolescentes (con un peso mínimo de 35 kg). Se consiguen exposiciones similares cuando lenacapavir se administra por vía subcutánea en el abdomen o el muslo.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de lenacapavir tras la administración oral y subcutánea a participantes adultos y adolescentes que recibieron Yeytuo

Media del parámetro (CV %) ^{a,b}	Del día 1 hasta el fin de la semana 26	Estado estacionario
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{máx} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{valle} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = Coeficiente de variación

a Exposiciones simuladas utilizando el análisis de FC poblacional.

b Las concentraciones plasmáticas medias de lenacapavir alcanzaron el cociente inhibitorio 4 (CI4; 4 veces superior a la concentración eficaz del 95 % ajustada a proteínas *in vitro*) asociado a una actividad antiviral significativa el día 2 tras la dosis de inicio requerida y se mantuvieron por encima del CI4 durante el intervalo de administración de 26 semanas.

Distribución

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución de lenacapavir en el estado estacionario fue de 1 657 litros. Lenacapavir tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (99,8 %).

Biotransformación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis única de lenacapavir radiomarcado a sujetos sanos, el 76 % de la radioactividad total se recuperó en las heces y < 1 % en la orina. Lenacapavir inalterado fue la fracción predominante en plasma (69 %) y heces (33 %). El metabolismo desempeñó un papel menos importante en la eliminación de lenacapavir. Lenacapavir fue metabolizado mediante oxidación, N-desalquilación, hidrogenación, hidrólisis de amida, glucuronidación, conjugación de hexosas, conjugación de pentosas y conjugación de glutatión; principalmente por CYP3A y UGT1A1. No hubo ningún metabolito circulante principal que representara > 10 % de la exposición plasmática relacionada con el fármaco.

Eliminación

La mediana de la semivida tras la administración oral y subcutánea osciló entre 10 y 12 días, y 8 y 12 semanas, respectivamente. El aclaramiento sistémico de lenacapavir fue de 3,4 l/h según el análisis de farmacocinética poblacional.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la administración oral no es lineal y es menos que proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 a 1 800 mg.

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la inyección subcutánea (309 mg/ml) es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 309 a 927 mg.

Otras poblaciones especiales

Edad, sexo, identidad de género, raza, etnia y peso

Los análisis de farmacocinética poblacional utilizando datos de ensayos en adultos, incluido un número limitado de participantes de edad avanzada (n = 19; ≥ 65 a 78 años), y adolescentes con un peso mínimo de 35 kg no identificaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones de lenacapavir debidas a la edad, sexo asignado al nacer, identidad de género, raza, etnia o peso.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un ensayo específico en fase I en participantes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Las exposiciones medias de lenacapavir (total y libre) fueron entre 1,47 y 2,84 veces y entre 2,61 y 5,03 veces superiores para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente, en personas con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con participantes con función hepática normal. No obstante, este aumento no se considera clínicamente relevante teniendo en cuenta la respuesta de exposición a lenacapavir. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en personas con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un estudio específico en participantes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 15 y < 30 ml/minuto). Las exposiciones de lenacapavir fueron mayores (84 % y 162 % para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente) en participantes con insuficiencia renal grave en comparación con participantes con función renal normal. No obstante, el aumento no se consideró clínicamente relevante. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en personas con enfermedad renal terminal, incluidas personas en diálisis (ver sección 4.2). Dado que el grado de unión a las proteínas de lenacapavir es de aproximadamente el 99,8 %, no se prevé que la diálisis altere las exposiciones a lenacapavir.

Embarazo

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la exposición a lenacapavir durante el embarazo y el posparto en comparación con la exposición a lenacapavir en participantes no embarazadas.

Lactancia

La mediana (Q1, Q3) de la concentración de lenacapavir en la leche materna en relación con el plasma materno en las participantes (n = 102 pares emparejados) que recibieron Yeytuo fue de 0,52 (0,38; 0,77). La mediana (Q1, Q3) de la concentración plasmática en lactantes (n = 98) fue de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) en comparación con la mediana (Q1, Q3) de la concentración plasmática materna emparejada (n = 96) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). La mediana (Q1, Q3) de la relación plasmática lactante-madre para lenacapavir en lactantes (n = 98 pares emparejados) que fueron alimentados con leche materna por participantes que recibían Yeytuo fue de 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Lenacapavir no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Lenacapavir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 en dosis de hasta 300 mg/kg/dosis una vez cada 13 semanas, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 88 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se notificaron sarcomas primarios subcutáneos provocados por el tratamiento con lenacapavir asociados a fibrosis e inflamación en las zonas de inyección en animales a los que se administró una dosis de 927 mg/kg una vez cada 13 semanas. Se observaron sarcomas en 11/110 animales con la dosis alta, con hasta 16 zonas de inyección en cada animal, lo que equivale a una incidencia de < 1 % del total de zonas de inyección en todos los animales con la dosis alta. Es difícil determinar las concentraciones de fármaco en las zonas de administración de la inyección de liberación prolongada pero, a nivel sistémico, la dosis de 927 mg/kg equivale a una exposición 44 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Al Nivel sin Efecto Adverso Observado (NOAEL), la dosis de 309 mg/kg equivale a una exposición 25 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Las ratas son propensas a la formación de

sarcomas en la zona de la administración de la inyección subcutánea, pero no se puede descartar una relevancia clínica debido a la larga duración de la liberación prolongada del fármaco en seres humanos. No hubo neoplasias asociadas a la exposición sistémica a lenacapavir con ninguna de las dosis.

En crías de ratas y conejas tratadas con lenacapavir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

En ratas, la fertilidad de los machos y las hembras no se vio afectada con exposiciones de lenacapavir hasta 9 (machos) y 6 (hembras) veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH. En ratas y conejos, el desarrollo embriofetal no se vio afectado con exposiciones hasta 20 y 159 veces mayores que la exposición en seres humanos, respectivamente, con la DRH. En ratas, el desarrollo pre y posnatal no se vio afectado con exposiciones hasta 6 veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol (E1521)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Desde el punto de vista microbiológico, una vez que se haya extraído la solución con las jeringas, las inyecciones se deben usar inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso hasta 4 horas a 25 °C fuera del embalaje.

Si no se usa inmediatamente, los períodos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en la caja externa original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Yeytuo inyectable se presenta en un kit de administración que contiene:

- 2 viales de vidrio transparente, que contienen 1,5 ml de solución inyectable cada uno. Los viales están sellados con un tapón de caucho butílico elastomérico y un precinto de aluminio con tapa tipo *flip-off*;
- 2 agujas de extracción (calibre 18, 40 mm), 2 jeringas desechables y 2 agujas de seguridad para inyección subcutánea (calibre 22, 13 mm).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Usar una técnica aséptica. Realizar una inspección visual de la solución en los viales para comprobar que no contiene partículas o cambios de color antes de administrarla. Yeytuo inyectable es una solución de amarilla a marrón. No utilizar Yeytuo inyectable si la solución ha cambiado de color o contiene partículas. Una vez que se haya extraído la solución de los viales, las inyecciones subcutáneas se deben administrar lo antes posible.

Los componentes del kit de inyección son para un solo uso. La aguja de calibre 18 es solo para extracción. Se necesitan dos inyecciones de 1,5 ml para una dosis completa.

En el prospecto se proporcionan instrucciones completas para el uso y la manipulación de Yeytuo inyectable (ver Instrucciones de uso).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1976/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yeytuo 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película, de color beis, en forma de cápsula, de dimensiones 10 mm x 21 mm, marcados en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “62L”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Yeytuo comprimido está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis preexposición (PrEP), con el fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes con riesgo aumentado de adquirir el VIH-1, que pesen al menos 35 kg de peso, para:

- carga oral
- puente oral

(ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Yeytuo debe ser prescrito por un profesional sanitario con experiencia en el manejo de la prevención de la infección del VIH.

Todas las personas se deben someter a pruebas de detección del VIH-1 antes de iniciar lenacapavir y cuando sea clínicamente apropiado (ver las secciones 4.3 y 4.4). Tanto la prueba combinada antígeno/anticuerpo como la prueba basada en el ARN del VIH deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH estuviera disponible después del inicio de lenacapavir. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas pruebas, las pruebas deben seguir las directrices locales.

Antes de iniciar Yeytuo, los profesionales sanitarios deben identificar a las personas para las que sea apropiada la pauta posológica de inicio requerida y de inyecciones de continuación cada 6 meses, y asesorarlas sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración (ver sección 4.4).

Posología

La pauta posológica en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg consiste en una dosis inicial requerida (inyecciones subcutáneas y comprimidos orales) (Tabla 1) seguida de una dosis de continuación cada 6 meses (inyecciones subcutáneas).

Inicio

El día 1, la dosis requerida es de 927 mg de lenacapavir administrados mediante inyección subcutánea y 600 mg por vía oral. La dosis requerida para el día 2 es de 600 mg por vía oral.

Tabla 1: Pauta posológica para el inicio de lenacapavir

Tiempo	
Dosis de lenacapavir: Inicio ^a	
Día 1	927 mg mediante inyección subcutánea (2 inyecciones ^b de 1,5 ml) 600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)
Día 2	600 mg por vía oral (2 comprimidos de 300 mg)

a Se requiere la pauta posológica de inicio completa, que consiste en inyecciones subcutáneas y comprimidos orales; la eficacia de lenacapavir solo se ha establecido con esta pauta posológica.

b Dos inyecciones, con la segunda inyección a una distancia mínima de 5 centímetros de la primera (ver Forma de administración en la ficha técnica de Yeytuo solución inyectable).

Dosis de iniciación omitida

Si se omite la dosis oral de iniciación del día 1 o día 2 (600 mg), se debe tomar lo antes posible. Las dosis del día 1 y del día 2 no se deben tomar el mismo día.

Inyecciones retrasadas previstas

Durante la continuación de la posología, si se prevé que la inyección programada para los 6 meses se retrase más de 2 semanas, se puede utilizar lenacapavir comprimidos como puente oral de forma provisional (durante un máximo de 6 meses si es necesario), hasta que se reanuden las inyecciones. El puente oral se debe iniciar en un plazo de 26 a 28 semanas a partir de la última inyección. La pauta posológica es de 300 mg (1 comprimido) por vía oral, una vez cada 7 días. Reanudar la dosis de la inyección de continuación en los 7 días siguientes a la última dosis oral.

Vómitos

Si la persona vomita en el plazo de 3 horas después de tomar una dosis oral de lenacapavir, debe tomar otra dosis oral. Si la persona vomita más de 3 horas después de tomar una dosis oral de lenacapavir, no necesita tomar otra dosis oral de lenacapavir y continuará con la pauta de tratamiento programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de lenacapavir en personas de edad avanzada. Se dispone de datos limitados sobre el uso de lenacapavir en personas mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de lenacapavir en personas con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). No se ha estudiado lenacapavir en personas con enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min o que están recibiendo terapia de reemplazo renal) (ver sección 5.2); por lo tanto, lenacapavir se debe utilizar con precaución en estas personas.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de lenacapavir en personas con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado lenacapavir en personas con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2); por lo tanto, lenacapavir se debe utilizar con precaución en estas personas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lenacapavir en niños y adolescentes con un peso inferior a 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Lenacapavir comprimidos se debe tomar por vía oral con o sin alimentos (ver sección 5.2). No se debe masticar ni triturar el comprimido recubierto con película, puesto que no se han estudiado los efectos sobre la absorción de lenacapavir. Para personas que no pueden tragar el comprimido entero, este se puede dividir por la mitad y las dos mitades se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso en personas cuyo estado de VIH-1 se desconoce (ver sección 4.4).

Administración concomitante con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1, como:

- antibacterianos: rifampicina
 - antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína
 - productos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estrategia de prevención

Yeytuo solo se debe utilizar para prevenir la adquisición del VIH-1 en personas con resultado negativo del VIH confirmado. Se debe confirmar el estado seronegativo del VIH-1 antes de iniciar lenacapavir y, además, cuando sea clínicamente apropiado, en las personas que reciban lenacapavir.

Si se sospechan exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1 o aparecen síntomas clínicos compatibles con una infección aguda por VIH-1, se debe volver a confirmar el estado serológico del VIH-1.

Yeytuo se debe utilizar para prevenir la adquisición del VIH-1 como parte de una estrategia para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Se debe identificar a las personas para las que sea apropiada la pauta posológica de inicio requerida y de inyecciones de continuación cada 6 meses. El incumplimiento de la pauta posológica de inicio requerida y de continuación (ver sección 4.2) puede dar lugar a la adquisición del VIH-1. Se debe asesorar y apoyar a las personas sobre el cumplimiento de la pauta de administración de lenacapavir, sobre el uso de otras medidas para prevenir las ITS y sobre la importancia de someterse a pruebas de detección del VIH-1 y otras ITS.

Las concentraciones plasmáticas medias de lenacapavir asociadas a una actividad antiviral significativa se alcanzaron el día 2 de administración de la dosis de inicio requerida y se mantuvieron durante el intervalo de administración de 26 semanas (ver sección 5.2). No se conoce el tiempo exacto desde el inicio de lenacapavir para la PrEP del VIH-1 hasta la protección máxima frente a la infección por VIH-1.

Riesgo de resistencia

Es posible que lenacapavir no siempre sea eficaz en la prevención de la infección por VIH-1 (ver sección 5.1). Existe el riesgo de desarrollar resistencia a lenacapavir si una persona adquiere el VIH-1 antes o mientras recibe Yeytuo, o tras la interrupción de Yeytuo. Para minimizar este riesgo, es esencial confirmar el estado seronegativo del VIH-1 antes de cada inyección posterior y, además, cuando sea clínicamente apropiado. Yeytuo por sí solo no constituye una pauta de tratamiento completa del VIH-1 y han aparecido mutaciones en algunas personas con infección por VIH-1 no detectada que solo tomaban Yeytuo. Las personas en las que se confirme que tienen VIH-1 deben

iniciar inmediatamente una pauta de tratamiento completa del VIH-1 para reducir el riesgo de desarrollar resistencias.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inductores moderados de CYP3A y P-gp (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 juntos (es decir, todas las 3 vías) (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir es un sustrato de CYP3A, P-gp y UGT1A1. Los inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, lo que puede dar lugar a una reducción de la eficacia de lenacapavir. Está contraindicada la administración concomitante de lenacapavir con inductores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (ver sección 4.3). Los inductores moderados de CYP3A y P-gp pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir. No se recomienda la administración concomitante de lenacapavir con inductores moderados de CYP3A y P-gp (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (es decir, todas las 3 vías), puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de lenacapavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

La administración de inhibidores potentes de CYP3A4 en monoterapia o de inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp juntos no da lugar a un aumento clínicamente significativo de la exposición a lenacapavir.

Efecto de lenacapavir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Lenacapavir es un inhibidor moderado de CYP3A y un inhibidor de la P-gp. Se recomienda precaución si se administra lenacapavir de forma concomitante con un sustrato sensible de CYP3A y/o de la P-gp con un margen terapéutico estrecho. Lenacapavir no es un inhibidor clínicamente significativo de BCRP y no inhibe los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (*organic-anion-transporting polypeptides*, OATP).

Los datos clínicos de interacciones farmacológicas que afectan a lenacapavir proceden de estudios con lenacapavir oral. No se dispone de datos clínicos de interacciones farmacológicas con lenacapavir subcutáneo.

Tabla 2: Interacciones entre Yeytuo y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con lenacapavir
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg una vez al día) (inductor potente de CYP3A e inductor de P-gp y UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84 % C _{máx} : ↓ 55 %	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. La administración concomitante de rifabutina o rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenitoína	Interacción no estudiada. La administración concomitante de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína con lenacapavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital		No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4). Se debe considerar el uso de otros antiepilepticos.
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lenacapavir.	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con lenacapavir
FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor de UGT1A1 y P-gp.)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321 % C _{máx} : ↑ 560 %	No se recomienda la administración concomitante de lenacapavir con inhibidores potentes de CYP3A, P-gp y UGT1A1 (ver sección 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg una vez al día) (inductor moderado de CYP3A e inductor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56 % C _{máx} : ↓ 36 %	No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128 % C _{máx} : ↑ 110 %	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg una vez al día) (inhibidor potente de CYP3A e inhibidor e inductor de P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94 % C _{máx} : ↑ 130 %	
Tenofovir alafenamida ^{c,e} (25 mg) (sustrato de P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % C _{máx} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{máx} : ↑ 23 %	No se requiere ajuste de dosis de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS ERGÓTICOS		
Dihidroergotamina Ergotamina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución cuando se administre dihidroergotamina o ergotamina de forma concomitante con lenacapavir.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de los inhibidores de PDE-5 puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar: No se recomienda la administración concomitante con tadalafilo. Uso de inhibidores de PDE-5 para disfunción eréctil: Sildenafil: Se recomienda una dosis inicial de 25 mg. Vardenafilo: No más de 5 mg en un período de 24 horas. Tadalafilo: • Para uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas • Para uso una vez al día: la dosis no debe exceder 2,5 mg

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con lenacapavir
CORTICOESTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir. Las concentraciones plasmáticas de lenacapavir pueden disminuir con la administración concomitante de dexametasona sistémica.	La administración concomitante de lenacapavir con corticoesteroides cuyas exposiciones aumentan considerablemente con el uso de inhibidores de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Iniciar la administración con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente controlando la seguridad. Se recomienda precaución cuando se administre dexametasona sistémica de forma concomitante con lenacapavir, especialmente para el uso a largo plazo. Se debe considerar el uso de otros corticoesteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Iniciar la administración de lovastatina y simvastatina con la dosis inicial más baja y ajustar cuidadosamente controlando la seguridad (p. ej., miopatía).
Atorvastatina		No se requiere ajuste de dosis de atorvastatina.
Pitavastatina ^{c,e} (2 mg dosis única; administración simultánea o 3 días después de lenacapavir) (sustrato de OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de pitavastatina ni rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{c,e} (5 mg dosis única) (sustrato de BCRP y OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31 % C _{máx} : ↑ 57 %	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de digoxina puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Se recomienda precaución y un control de la concentración terapéutica de digoxina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con lenacapavir
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg dosis única; vía oral; administración simultánea) (sustrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{máx} : ↑ 94 % 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{máx} : ↓ 46 %	Se recomienda precaución cuando se administre midazolam o triazolam de forma concomitante con lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg dosis única; vía oral; 1 día después de lenacapavir) (sustrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{máx} : ↑ 116 % 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{máx} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de triazolam puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) Rivaroxabán Dabigatrán Edoxabán	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de ACOD puede aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	Debido al posible riesgo de sangrado, puede ser necesario ajustar la dosis de los ACOD. Consulte la ficha técnica del ACOD para obtener más información sobre el uso en combinación con inhibidores moderados de CYP3A y/o inhibidores de la P-gp.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg dos veces al día/200 mg dos veces al día) (inhibidor potente de CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de lenacapavir.
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. La concentración plasmática de lenacapavir puede aumentar con la administración concomitante de itraconazol o ketoconazol.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una vez al día, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28 % C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de dosis de famotidina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx}	Recomendación relativa a la administración concomitante con lenacapavir
ANTICONCEPTIVOS ORALES O DE ACCIÓN PROLONGADA		
Anticonceptivos de acción prolongada: Acetato de medroxiprogesterona Etonogestrel Enantato de noretisterona	Los datos observados no indican cambios clínicamente relevantes en la exposición de los anticonceptivos de acción prolongada.	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales o de acción prolongada.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol Progestinas	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales pueden aumentar con la administración concomitante de lenacapavir.	
HORMONAS DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO (feminizantes o masculinizantes)		
Estradiol Testosterona	Los datos observados no indican cambios clínicamente relevantes en la exposición de estradiol y testosterona.	No se requiere ajuste de dosis de estas hormonas de afirmación de género.
Antiandrógenos Progestágeno	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar con la administración concomitante con lenacapavir.	

- a En ayunas.
- b Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 300 mg en dosis única administrado por vía oral.
- c Con alimentos.
- d Estos fármacos antirretrovirales son sustratos para las enzimas/transportadores mencionados y no se deben administrar de forma concomitante con lenacapavir para la PrEP.
- e Este estudio se realizó utilizando lenacapavir 600 mg en dosis única seguido de una pauta de carga de 600 mg dos veces al día durante 2 días; se administraron por vía oral dosis únicas de 600 mg de lenacapavir con cada medicamento administrado de forma concomitante.
- f Tenofovir alafenamida se convierte en tenofovir *in vivo*.
- g Principal metabolito activo de midazolam.
- h Este estudio se realizó utilizando una dosis de carga de 400 mg de voriconazol dos veces al día durante un día, seguidos de una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Personas en edad fértil

Si una persona planea quedarse embarazada, se deben valorar los beneficios y los riesgos de iniciar o continuar Yeytuo durante el embarazo.

Embarazo

Hay datos limitados (130 partos) relativos al uso de lenacapavir en mujeres embarazadas. Las tasas de resultados adversos del embarazo en las participantes que recibieron Yeytuo fueron similares a las tasas de referencia notificadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar Yeytuo durante el embarazo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Lenacapavir está presente en la leche humana. Se detectaron concentraciones bajas de lenacapavir en lactantes alimentados con leche materna por personas que se quedaron embarazadas mientras recibían Yeytuo (ver sección 5.2). No se dispone de información suficiente relativa a los efectos de lenacapavir en recién nacidos/lactantes.

Se puede considerar Yeytuo durante la lactancia si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el niño.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina en seres humanos. Los estudios en animales indican que no hay efectos de lenacapavir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se prevé que la influencia de Yeytuo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

No se identificaron reacciones adversas a lenacapavir por vía oral en adultos o adolescentes en los ensayos PURPOSE 1 y PURPOSE 2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar a la persona para detectar signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento de la sobredosis de Yeytuo consiste en medidas generales de apoyo, que incluyen el control de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico de la persona. Debido a que el grado de unión de lenacapavir a proteínas es elevado, es poco probable que se elimine de forma considerable mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; otros antivirales. Código ATC: J05AX31

Mecanismo de acción

Lenacapavir es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA). Lenacapavir inhibe la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico, incluida la captación nuclear de ADN proviral del VIH-1 mediada por la cápside (al bloquear la unión de proteínas de importación nuclear a la cápside), el ensamblaje y la liberación del virus (al interferir en la función de Gag/Gag-Pol, reduciendo la producción de subunidades CA), y la formación del núcleo

de la cápside (al alterar la velocidad de asociación de las subunidades de la cápside, lo que resulta en cápsides malformadas).

Actividad antiviral y selectividad *in vitro*

Se evaluó la actividad antiviral de lenacapavir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ y de selectividad (CC₅₀/CE₅₀) oscilaron entre 30 y 190 pM y entre 140 000 y > 1 670 000, respectivamente, para la cepa salvaje (WT) del virus VIH-1. La EC₉₅ ajustada a proteínas de lenacapavir fue 4 nM (3,87 ng por ml) en la línea celular T MT-4 para la cepa salvaje del virus VIH-1 virus.

Lenacapavir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir fue entre 15 y 25 veces menos activo frente a aislados del VIH-2 en comparación con el VIH-1.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado variantes del VIH-1 con sensibilidad reducida a lenacapavir en cultivo celular. En estudios de selección de resistencia *in vitro* con lenacapavir se identificaron 7 mutaciones en la CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S y T107N, individualmente o como una combinación de dos mutaciones. La sensibilidad fenotípica a lenacapavir fue entre 4 y > 3 226 veces menor en comparación con el virus WT.

En ensayos clínicos

Hubo 2 infecciones incidentes (infecciones que se produjeron después del inicio de lenacapavir para la PrEP del VIH-1) entre los participantes del grupo de lenacapavir del ensayo PURPOSE 1. Ambas infecciones se produjeron después del momento del análisis primario. El genotipado del virus de uno de los participantes reveló la ausencia de sustituciones de la cápside asociadas a la resistencia a lenacapavir. El segundo participante tenía cargas virales demasiado bajas para el genotipado.

Hubo 3 infecciones incidentes entre los participantes del grupo de lenacapavir en el ensayo PURPOSE 2. Una de las infecciones se produjo después del momento del análisis primario. Se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia a lenacapavir en los virus de los 3 participantes, 2 con N74D y 1 con Q67H/K70R.

Resistencia cruzada

Se determinó la actividad antiviral *in vitro* de lenacapavir frente a una amplia gama de cepas de VIH-1 mutantes de sitio dirigido y de aislados del VIH-1 derivados del paciente con resistencia a las 4 clases principales de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINN, INSTI e IP; n = 58), así como frente a virus resistentes a inhibidores de la maduración (n = 32) y a virus resistentes a la clase de inhibidores de la entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc y enfuvirtida; n = 42). Estos datos indicaron que lenacapavir permaneció plenamente activo frente a todas las variantes analizadas, lo que demuestra un perfil de resistencia sin solapamiento. Asimismo, la actividad antiviral de lenacapavir en aislados de pacientes no se vio afectada por la presencia de polimorfismos naturales en Gag.

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio de diseño paralelo del intervalo QT/QTc, lenacapavir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTcF. Con exposiciones supratrapéuticas de lenacapavir (16 veces más altas que las exposiciones terapéuticas a lenacapavir), el aumento medio previsto (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) del intervalo QTcF fue de 2,6 (4,8) ms, y no hubo relación (p = 0,36) entre las concentraciones plasmáticas de lenacapavir y el cambio en el QTcF observado.

Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de lenacapavir para la prevención de la adquisición del VIH-1 se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, con control activo y multinacionales (PURPOSE 1 y PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Este estudio se realizó con mujeres cisgénero sexualmente activas. Se aleatorizó a los participantes para que recibieran lenacapavir según la pauta posológica recomendada (ver Tabla 1, sección 4.2 de la ficha técnica de Yeytuo solución inyectable; n = 2 134), emtricitabina/tenofovir alafenamida (FTC/TAF) una vez al día (n = 2 136), o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) una vez al día (n = 1 068) en una proporción de 2:2:1.

La mediana de edad de los participantes fue de 21 años (rango, 16-26); y el 99,9 % eran negros. Las características en el momento basal de los participantes aleatorizados fueron similares a las de la población sometida a cribado.

La eficacia de lenacapavir se estableció comparando la incidencia del VIH-1 en el grupo de lenacapavir con la incidencia del VIH-1 en el grupo de FTC/TDF. No se observaron infecciones incidentes por VIH-1 en ninguno (0 %) de los participantes del grupo de lenacapavir, en comparación con 16 (1,5 %) participantes del grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demostró superioridad con una reducción del riesgo de adquirir el VIH-1 del 100 % frente a FTC/TDF (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados globales de la infección por VIH-1 en el ensayo PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Razón de tasas (IC del 95 %)
Años-persona	1 939	949	-
Infecciones por VIH-1 (tasa de incidencia por 100 años-persona)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IC = intervalo de confianza

PURPOSE 2

Este estudio se realizó en hombres cisgénero sexualmente activos, mujeres transgénero, hombres transgénero y personas de género no binario. Se aleatorizó a los participantes para que recibieran lenacapavir según la pauta posológica recomendada (ver Tabla 1, sección 4.2 de la ficha técnica de Yeytuo solución inyectable; n = 2 179) o FTC/TDF una vez al día (n = 1 086) en una proporción 2:1.

La mediana de la edad de los participantes fue de 29 años (rango, 17-74); el 33 % eran blancos; el 27 % negros; el 13 % asiáticos; el 63 % hispanos/latinos; el 22 % se identificaban como personas de género diverso (mujeres transgénero, hombres transgénero y personas de género no binario); y el 1 % tenían más de 65 años. Las características en el momento basal de los participantes aleatorizados fueron similares a las de la población sometida a cribado.

La eficacia de lenacapavir se estableció comparando la incidencia del VIH-1 en el grupo de lenacapavir con la incidencia del VIH-1 en el grupo de FTC/TDF. Se observaron infecciones incidentes por VIH-1 en 2 (0,1 %) participantes del grupo de lenacapavir, en comparación con 9 (0,8 %) participantes del grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demostró superioridad con una reducción del 89 % frente a FTC/TDF (Tabla 4). Las infecciones por VIH-1 en los dos participantes que recibieron lenacapavir se diagnosticaron mediante pruebas serológicas estándar del VIH.

Tabla 4: Resultados globales de la infección por VIH-1 en el ensayo PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Razón de tasas (IC del 95 %)
Años-persona	1 938	967	-
Infecciones por VIH-1 (tasa de incidencia por 100 años-persona)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC = intervalo de confianza

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con lenacapavir en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención del VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administración subcutánea

La biodisponibilidad absoluta de lenacapavir tras la administración subcutánea fue del 91 % según el análisis de farmacocinética poblacional. Lenacapavir administrado por vía subcutánea forma un depósito de fármaco que se libera lentamente desde el lugar de administración, con concentraciones plasmáticas máximas 84 días después de la dosis.

Administración oral

Lenacapavir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 4 horas después de la administración de lenacapavir. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lenacapavir es baja (aproximadamente entre el 4 y el 7 %). Lenacapavir es un sustrato de P-gp.

El AUC, $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ de lenacapavir después de la administración de una comida con un contenido bajo en grasa (~400 kcal, 25 % de grasa) o con un contenido alto en grasa (~1 000 kcal, 50 % de grasa) y en ayunas fueron comparables. Lenacapavir oral se puede administrar con o sin alimentos.

Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 5 se presentan las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de lenacapavir tras su administración oral y subcutánea a participantes adultos y adolescentes (con un peso mínimo de 35 kg). Se consiguen exposiciones similares cuando lenacapavir se administra por vía subcutánea en el abdomen o el muslo.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de lenacapavir tras la administración oral y subcutánea a participantes adultos y adolescentes que recibieron Yeytuo

Media del parámetro (CV %) ^{a,b}	Del día 1 hasta el fin de la semana 26	Estado estacionario
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{máx} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{valle} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = Coeficiente de variación

a Exposiciones simuladas utilizando el análisis de FC poblacional.

b Las concentraciones plasmáticas medias de lenacapavir alcanzaron el cociente inhibitorio 4 (CI4; 4 veces superior a la concentración eficaz del 95 % ajustada a proteínas *in vitro*) asociado a una actividad antiviral significativa el día 2 tras la dosis de inicio requerida y se mantuvieron por encima del CI4 durante el intervalo de administración de 26 semanas.

Distribución

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución de lenacapavir en el estado estacionario fue de 1 657 litros. Lenacapavir tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (99,8 %).

Biotransformación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis única de lenacapavir radiomarcado a sujetos sanos, el 76 % de la radioactividad total se recuperó en las heces y < 1 % en la orina. Lenacapavir inalterado fue la fracción predominante en plasma (69 %) y heces (33 %). El metabolismo desempeñó un papel menos importante en la eliminación de lenacapavir. Lenacapavir fue metabolizado mediante oxidación, N-desalquilación, hidrogenación, hidrólisis de amida, glucuronidación, conjugación de hexosas, conjugación de pentosas y conjugación de glutatión; principalmente por CYP3A y UGT1A1. No hubo ningún metabolito circulante principal que representara > 10 % de la exposición plasmática relacionada con el fármaco.

Eliminación

La mediana de la semivida tras la administración oral y subcutánea osciló entre 10 y 12 días, y 8 y 12 semanas, respectivamente. El aclaramiento sistémico de lenacapavir fue de 3,4 l/h según el análisis de farmacocinética poblacional.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la administración oral no es lineal y es menos que proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 a 1 800 mg.

La farmacocinética de una dosis única de lenacapavir tras la inyección subcutánea (309 mg/ml) es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 309 a 927 mg.

Otras poblaciones especiales

Edad, sexo, identidad de género, raza, etnia y peso

Los análisis de farmacocinética poblacional utilizando datos de ensayos en adultos, incluido un número limitado de participantes de edad avanzada (n = 19; ≥ 65 a 78 años), y adolescentes con un peso mínimo de 35 kg no identificaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones de lenacapavir debidas a la edad, sexo asignado al nacer, identidad de género, raza, etnia o peso.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un ensayo específico en fase I en participantes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Las exposiciones medias de lenacapavir (total y libre) fueron entre 1,47 y 2,84 veces y entre 2,61 y 5,03 veces superiores para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente, en personas con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con participantes con función hepática normal. No obstante, este aumento no se considera clínicamente relevante teniendo en cuenta la respuesta de exposición a lenacapavir. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en personas con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única oral de 300 mg de lenacapavir en un estudio específico en participantes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 15 y < 30 ml/minuto). Las exposiciones de lenacapavir fueron mayores (84 % y 162 % para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$, respectivamente) en participantes con insuficiencia renal grave en comparación con participantes con función renal normal. No obstante, el aumento no se consideró clínicamente relevante. No se ha estudiado la farmacocinética de lenacapavir en personas con enfermedad renal terminal, incluidas personas en diálisis (ver sección 4.2). Dado que el grado de unión a las proteínas de lenacapavir es de aproximadamente el 99,8 %, no se prevé que la diálisis altere las exposiciones a lenacapavir.

Embarazo

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la exposición a lenacapavir durante el embarazo y el posparto en comparación con la exposición a lenacapavir en participantes no embarazadas.

Lactancia

La mediana (Q1, Q3) de la concentración de lenacapavir en la leche materna en relación con el plasma materno en las participantes (n = 102 pares emparejados) que recibieron Yeytuo fue de 0,52 (0,38; 0,77). La mediana (Q1, Q3) de la concentración plasmática en lactantes (n = 98) fue de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) en comparación con la mediana (Q1, Q3) de la concentración plasmática materna emparejada (n = 96) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). La mediana (Q1, Q3) de la relación plasmática lactante-madre para lenacapavir en lactantes (n = 98 pares emparejados) que fueron alimentados con leche materna por participantes que recibían Yeytuo fue de 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Lenacapavir no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Lenacapavir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 en dosis de hasta 300 mg/kg/dosis una vez cada 13 semanas, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 88 veces mayores que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se notificaron sarcomas primarios subcutáneos provocados por el tratamiento con lenacapavir asociados a fibrosis e inflamación en las zonas de inyección en animales a los que se administró una dosis de 927 mg/kg una vez cada 13 semanas. Se observaron sarcomas en 11/110 animales con la dosis alta, con hasta 16 zonas de inyección en cada animal, lo que equivale a una incidencia de < 1 % del total de zonas de inyección en todos los animales con la dosis alta. Es difícil determinar las concentraciones de fármaco en las zonas de administración de la inyección de liberación prolongada pero, a nivel sistémico, la dosis de 927 mg/kg equivale a una exposición 44 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Al Nivel sin Efecto Adverso Observado (NOAEL), la dosis de 309 mg/kg equivale a una exposición 25 veces mayor que la exposición en seres humanos con la DRH. Las ratas son propensas a la formación de

sarcomas en la zona de la administración de la inyección subcutánea, pero no se puede descartar una relevancia clínica debido a la larga duración de la liberación prolongada del fármaco en seres humanos. No hubo neoplasias asociadas a la exposición sistémica a lenacapavir con ninguna de las dosis.

En crías de ratas y conejas tratadas con lenacapavir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

En ratas, la fertilidad de los machos y las hembras no se vio afectada con exposiciones de lenacapavir hasta 9 (machos) y 6 (hembras) veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH. En ratas y conejos, el desarrollo embriofetal no se vio afectado con exposiciones hasta 20 y 159 veces mayores que la exposición en seres humanos, respectivamente, con la DRH. En ratas, el desarrollo pre y posnatal no se vio afectado con exposiciones hasta 6 veces mayores que la exposición en seres humanos con la DRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Copovidona
Estearato de magnesio (E572)
Poloxámero

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Yeytuo comprimidos se envasan en frascos blancos de polietileno de alta densidad (HDPE) con relleno de poliéster y desecante de gel de sílice. Cada frasco se tapa con un tapón de rosca de

polipropileno blanco, de rosca continua y a prueba de niños, con un revestimiento de aluminio sellado por inducción. El tamaño de envase es de 4 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1976/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (SOLUCIÓN INYECTABLE)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Yeytuo 464 mg solución inyectable
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial monodosis contiene lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene macrogol (E1521) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 viales monodosis
2 agujas de extracción
2 jeringas
2 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1976/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (SOLUCIÓN INYECTABLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Yeytuo 464 mg solución inyectable
lenacapavir
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TARJETA DE INSTRUCCIONES DE USO SOLO PARA PROFESIONALES SANITARIOS (SOLUCIÓN INYECTABLE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yeytuo 464 mg solución inyectable
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solo para profesionales sanitarios
INSTRUCCIONES DE USO

2 x VIALES



2 x JERINGAS



2 x AGUJAS DE EXTRACCIÓN de 18 G, 40 mm



2 x AGUJAS PARA INYECCIÓN de 22 G, 13 mm



NOTA: todos los componentes son para un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

¡ATENCIÓN!

- Se necesitan **DOS inyecciones de 1,5 ml** para completar la dosis
- La aguja de calibre 18 es **solo para extracción**

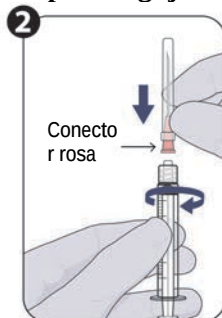
Compruebe que:

- El vial y la jeringa preparada contienen una **solución de amarilla a marrón, sin partículas**
- El contenido **no está dañado**
- El medicamento **no ha caducado**

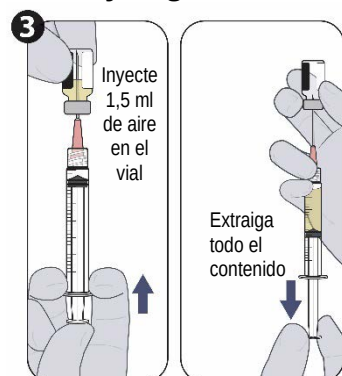
Prepare el vial



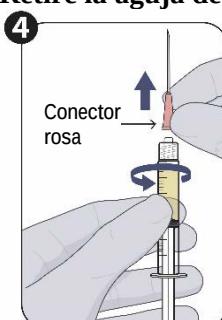
Acople la aguja de extracción de calibre 18 a la jeringa



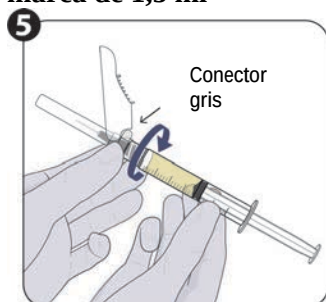
Llene la jeringa



Retire la aguja de extracción de calibre 18 de la jeringa



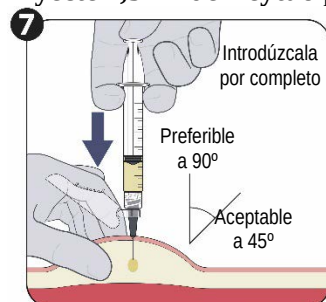
Acople la aguja para inyección de 22 G a la jeringa, expulse las burbujas de aire y llene hasta la marca de 1,5 ml



Seleccione y limpie la zona de inyección



Injecte 1,5 ml de Yeytuo por vía subcutánea



Administre la segunda inyección



INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETADO DEL FRASCO Y LA CAJA (COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yeytuo 300 mg comprimidos recubiertos con película
lenacapavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

4 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1976/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yeytuo [Solo en la caja]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único [Solo en la caja]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN
[Solo en la caja]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Yeytuo 464 mg solución inyectable lenacapavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yeytuo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Yeytuo
3. Cómo se administra Yeytuo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yeytuo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yeytuo y para qué se utiliza

Yeytuo contiene el principio activo lenacapavir. Se trata de un medicamento antirretroviral de acción prolongada conocido como un inhibidor de la cápside. Lenacapavir, el principio activo de Yeytuo, se une a las proteínas de la capa externa del virus del VIH-1, lo que altera la capacidad para multiplicarse y propagarse.

Yeytuo se utiliza para ayudar a **prevenir la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes** que pesen al menos 35 kg y que presenten un riesgo aumentado de contraer el VIH-1. A esto se le denomina *profilaxis preexposición (PrEP)*. Se debe utilizar en combinación con prácticas sexuales más seguras.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Yeytuo

No reciba Yeytuo

- Si es **alérgico** a lenacapavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
 - Si **no sabe si tiene el VIH**. Se **debe hacer la prueba** para asegurarse de que no tiene ya el VIH antes de iniciar el tratamiento con Yeytuo. Yeytuo solo puede prevenir el VIH si aún no lo tiene.
 - Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
 - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad
- Si cree que cualquiera de estos le aplica, **no reciba Yeytuo e informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

- **Tomar solamente Yeytuo puede no impedirle que contraiga el VIH. Tome medidas adicionales que ayuden a prevenir el VIH mientras recibe Yeytuo**
 - Practique siempre sexo seguro. Utilice preservativos para reducir el contacto con el semen, el fluido vaginal o la sangre.
 - No comparta ni reutilice agujas u otro equipo de inyección o drogas.
 - Hágase pruebas para detectar otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis y la gonorrea. Estas infecciones facilitan que se infecte por el VIH.
 - **Hágase la prueba del VIH** cuando se lo indique su médico o enfermero. Se debe someter a pruebas antes de iniciar Yeytuo y antes de cada inyección para asegurarse de que sigue siendo negativo al VIH mientras recibe este medicamento.
 - **Acuda a todas sus citas** para recibir sus inyecciones de Yeytuo a tiempo. Consulte a su médico o enfermero si está pensando interrumpir las inyecciones: interrumpirlas puede aumentar el riesgo de contraer el VIH. Si interrumpe las inyecciones programadas, puede que necesite tomar otros medicamentos o precauciones para reducir el riesgo de contraer el VIH y, posiblemente, de desarrollar resistencia viral.
 - **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si cree que se infectó con el VIH. Puede que quieran hacerle más pruebas para asegurarse de que sigue sin tener el VIH.
 - Si contrae una enfermedad similar a la gripe, podría significar que se ha infectado recientemente con el VIH. Estos pueden ser signos de infección por VIH:
 - cansancio
 - fiebre
 - dolor en articulaciones y músculos
 - dolor de cabeza
 - vómitos o diarrea
 - erupción cutánea
 - sudores nocturnos
 - ganglios linfáticos inflamados en el cuello o la ingle
- **Informe a su médico o enfermero de cualquier enfermedad similar a la gripe**, ya sea un mes antes de iniciar Yeytuo o en cualquier momento mientras esté tomando Yeytuo.

Consulte a su médico o enfermero si tiene más preguntas sobre cómo evitar contraer el VIH.

- **Yeytuo inyectable es un medicamento de acción prolongada**
Si interrumpe las inyecciones de Yeytuo, lenacapavir (el principio activo de Yeytuo) puede permanecer en su organismo durante un año o más después de la última inyección, **pero la cantidad en el organismo puede que sea demasiado baja para protegerle de contraer el VIH.**
- **Reacciones donde se inyecta Yeytuo.**
→ Puede aparecer un bulto o masa endurecida en la zona de inyección. En algunos casos, estos bultos han permanecido durante más de un año y en algunos casos pueden no desaparecer. Si no ha desaparecido en el momento de la siguiente inyección, avise a su médico. Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos*.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a personas que pesen menos de 35 kg porque no se ha estudiado en estas personas.

Otros medicamentos y Yeytuo

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Yeytuo puede interaccionar con otros medicamentos. Esto puede impedir que Yeytuo u otros medicamentos funcionen correctamente o empeorar los efectos adversos. En algunos casos, su médico o enfermero puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca se deben tomar con Yeytuo:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis
- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no reciba Yeytuo inyectable e informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Consulte a su médico o enfermero especialmente si está tomando:

- medicamentos utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina o rifapentina
- antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las crisis convulsivas, que contengan:
 - oxcarbazepina o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar las migrañas, que contengan:
 - dihidroergotamina o ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar, que contengan:
 - sildenafil o tadalafilo
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia, que contengan:
 - vardenafilo
- corticoesteroides (también conocidos como “esteroides”) administrados por vía oral o mediante inyección, utilizados para tratar alergias, enfermedades inflamatorias intestinales y otras enfermedades que implican inflamación en el organismo, que contengan:
 - dexametasona o hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol, que contengan:
 - lovastatina o simvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas cardíacos, que contengan:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ayudarle a dormir, que contengan:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulantes utilizados para prevenir y tratar los coágulos de sangre, que contengan:
 - rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán

→ **Informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de estos medicamentos** o si empieza a tomar alguno de ellos mientras está recibiendo Yeytuo. No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico o enfermero.

Yeytuo es un medicamento de acción prolongada. Si tras hablar con su médico o enfermero decide interrumpir el tratamiento con este medicamento, debe saber que pueden quedar concentraciones bajas de lenacapavir en su organismo durante muchos meses después de la última inyección. La presencia de concentraciones bajas de lenacapavir en su organismo puede afectar a otros medicamentos que tome en los 9 meses siguientes a su última inyección de Yeytuo. Pregunte a su médico o enfermero si esos medicamentos son seguros para usted tras interrumpir Yeytuo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultarlo con su médico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Yeytuo afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Yeytuo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra Yeytuo

Debe tener un resultado negativo en la prueba del VIH antes de empezar Yeytuo y antes de cada inyección.

Tomará los comprimidos por vía oral y su médico o enfermero le administrarán las inyecciones bajo la piel (subcutáneas) cuando empiece Yeytuo. Después, se le administrarán inyecciones cada 6 meses.

Día 1:

- **Dos comprimidos** por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.
- **Dos inyecciones** administradas por su médico o enfermero. Las dos inyecciones se administrarán al mismo tiempo, a una distancia mínima de 5 centímetros entre sí, y se pueden aplicar en el abdomen (barriga) o el muslo.

Día 2:

- **Dos comprimidos** por vía oral, como se ha indicado anteriormente.

Cada 6 meses:

- **Dos inyecciones** administradas por su médico o enfermero, como se ha indicado anteriormente.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo por la mitad. Tome las dos mitades del comprimido una después de la otra para obtener la dosis completa. No guarde el comprimido partido.

Es importante que acuda a sus citas programadas cada 6 meses (26 semanas) para recibir las inyecciones de Yeytuo. Esto seguirá ayudando a protegerle de contraer el VIH.

- Fije la cita con su médico o enfermero para asegurarse de que recibirá sus próximas inyecciones a tiempo.
- Debe recibir las siguientes inyecciones en las 28 semanas siguientes a la última inyección.

Si le administran más Yeytuo inyectable del que se debe

Su médico o un enfermero le administrará este medicamento, por lo tanto, es poco probable que le administren demasiado. Si le preocupa este aspecto, consulte a su médico o enfermero.

Si no asiste a la cita para recibir la inyección de Yeytuo

- Si cree que no podrá acudir a una cita para recibir las inyecciones, póngase en contacto con su médico o enfermero lo antes posible para comentar sus opciones. Si necesita retrasar la cita de

una inyección programada, existe la opción de tomar temporalmente Yeytuo comprimidos en su lugar.

- **Utilice Yeytuo comprimidos si necesita retrasar una cita para la inyección**
 - **Tome un comprimido por vía oral, cada 7 días hasta que se reanuden las inyecciones.** Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
 - Es importante que continúe con Yeytuo según las recomendaciones de su médico o enfermero.

Si olvidó tomar o vomita los comprimidos, lea el prospecto de Yeytuo comprimidos para ver qué debe hacer.

No interrumpa Yeytuo sin hablar con su médico o enfermero

Continúe recibiendo las inyecciones de Yeytuo mientras su médico o enfermero lo recomiende. No deje de hacerlo a menos que su médico o enfermero se lo aconsejen. Saltarse las inyecciones o los comprimidos de Yeytuo aumenta el riesgo de contraer el VIH.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- **Reacciones donde se inyecta Yeytuo**
Los síntomas pueden incluir:
 - un bulto o masa endurecida, que puede tardar más en desaparecer que otras reacciones en la zona de inyección o que puede no desaparecer
 - dolor y molestias
 - reacción inflamatoria como enrojecimiento, picor e hinchazón
 - lesión cutánea abierta

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yeytuo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yeytuo

El principio activo es lenacapavir. Cada vial monodosis contiene 463,5 mg de lenacapavir.

Los demás componentes son

Macrogol (E1521), agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Yeytuo solución inyectable (inyectable) es una solución transparente, de amarilla a marrón, sin partículas visibles. Yeytuo se presenta en dos viales de vidrio que contienen 1,5 ml de solución inyectable cada uno. Estos viales están incluidos en un kit de inyección que también contiene 2 agujas de extracción (para que su médico o enfermero puedan extraer Yeytuo del vial), 2 jeringas desechables y 2 agujas para inyección.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios

Instrucciones de uso - Yeytuo 464 mg solución inyectable

Cada envase contiene

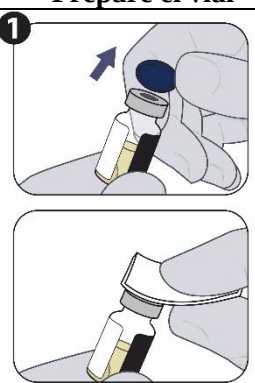
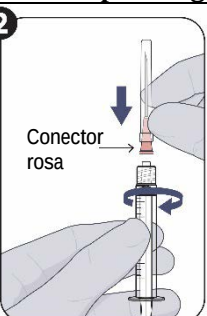
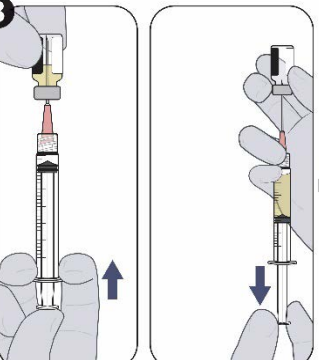
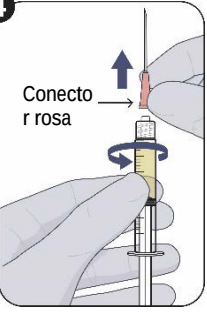
2 viales	
2 jeringas	
2 agujas de extracción de 18 G, 40 mm	
2 agujas para inyección de 22 G, 13 mm	

Todos los componentes son para un solo uso.

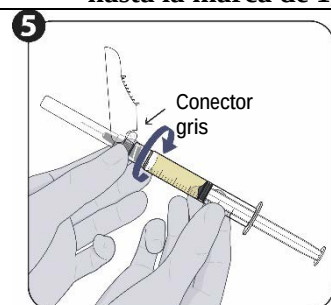
Se necesitan **dos inyecciones de 1,5 ml** para una dosis completa. La aguja de calibre 18 es **solo para extracción**.

Compruebe que:

- El vial contiene una **solución de amarilla a marrón, sin partículas**
- El contenido **no está dañado**
- El medicamento **no ha caducado**

1. Prepare el vial	
	Retire el tapón.
	Limpie el precinto del vial con una toallita empapada en alcohol.
2. Acople la aguja de extracción de calibre 18 a la jeringa	
	
3. Llene la jeringa	
	• Inyecte 1,5 ml de aire en el vial. • Extraiga todo el contenido.
4. Retire la aguja de extracción de calibre 18 de la jeringa	
	

5. Acople la aguja para inyección de 22 G a la jeringa, expulse las burbujas de aire y llene hasta la marca de 1,5 ml

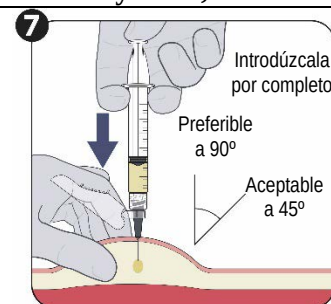


6. Seleccione y limpie la zona de inyección

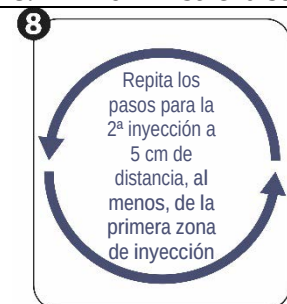


Posibles zonas de inyección (a un mínimo de 5 cm del ombligo)

7. Inyecte 1,5 ml de Yeytuo por vía subcutánea



8. Administre la segunda inyección



Prospecto: información para el paciente

Yeytuo 300 mg comprimidos recubiertos con película lenacapavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yeytuo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yeytuo
3. Cómo tomar Yeytuo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yeytuo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yeytuo y para qué se utiliza

Yeytuo contiene el principio activo lenacapavir. Se trata de un medicamento antirretroviral de acción prolongada conocido como un inhibidor de la cápside. Lenacapavir, el principio activo de Yeytuo, se une a las proteínas de la capa externa del virus del VIH-1, lo que altera la capacidad para multiplicarse y propagarse.

Yeytuo se utiliza para ayudar a **prevenir la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes** que pesen al menos 35 kg y que presenten un riesgo aumentado de contraer el VIH-1. A esto se le denomina *profilaxis preexposición (PrEP)*. Se debe utilizar en combinación con prácticas sexuales más seguras.

Su médico le indicará que tome Yeytuo comprimidos cuando le administren Yeytuo inyecciones por primera vez.

Si le están administrando inyecciones de Yeytuo, pero tiene previsto no asistir a la cita para recibir las inyecciones de Yeytuo, puede tomar Yeytuo comprimidos en su lugar, hasta que pueda recibir de nuevo las inyecciones (ver sección 3).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yeytuo

No tome Yeytuo

- Si es **alérgico** a lenacapavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si **no sabe si tiene el VIH**. Se **debe hacer la prueba** para asegurarse de que no tiene ya el VIH antes de empezar el tratamiento con Yeytuo. Yeytuo solo puede prevenir el VIH si aún no lo tiene.

- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
 - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si cree que cualquiera de estos le aplica, **no tome Yeytuo e informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

- **Tomar solamente Yeytuo puede no impedirle que contraiga el VIH. Tome medidas adicionales que ayuden a prevenir el VIH mientras recibe Yeytuo**
 - Practique siempre sexo seguro. Utilice preservativos para reducir el contacto con el semen, el fluido vaginal o la sangre.
 - No comparta ni reutilice agujas u otro equipo de inyección o drogas.
 - Hágase pruebas para detectar otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis y la gonorrea. Estas infecciones facilitan que se infecte por el VIH.
- **Hágase la prueba del VIH** cuando se lo indique su médico o enfermero. Se debe someter a pruebas antes de iniciar Yeytuo y antes de cada inyección para asegurarse de que sigue siendo negativo al VIH mientras recibe este medicamento.
- **Acuda a todas sus citas** para recibir sus inyecciones de Yeytuo a tiempo. Consulte a su médico o enfermero si está pensando interrumpir las inyecciones: interrumpirlas puede aumentar el riesgo de contraer el VIH. Si interrumpe las inyecciones programadas, puede que necesite tomar otros medicamentos o precauciones para reducir el riesgo de contraer el VIH y, posiblemente, de desarrollar resistencia viral.
- **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si cree que se infectó con el VIH. Puede que quieran hacerle más pruebas para asegurarse de que sigue sin tener el VIH.
- Si contrae una enfermedad similar a la gripe, podría significar que se ha infectado recientemente con el VIH. Estos pueden ser signos de infección por VIH:
 - cansancio
 - fiebre
 - dolor en articulaciones y músculos
 - dolor de cabeza
 - vómitos o diarrea
 - erupción cutánea
 - sudores nocturnos
 - ganglios linfáticos inflamados en el cuello o la ingle

→ **Informe a su médico o enfermero de cualquier enfermedad similar a la gripe**, ya sea un mes antes de iniciar Yeytuo o en cualquier momento mientras esté tomando Yeytuo.

Consulte a su médico o enfermero si tiene más preguntas sobre cómo evitar contraer el VIH.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a personas que pesen menos de 35 kg porque no se ha estudiado en estas personas.

Otros medicamentos y Yeytuo

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Yeytuo puede interaccionar con otros medicamentos.

Esto puede impedir que Yeytuo u otros medicamentos funcionen correctamente o empeorar los efectos adversos. En algunos casos, su médico o enfermero puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca se deben tomar con Yeytuo:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis
- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir las crisis convulsivas
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Yeytuo e informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Consulte a su médico o enfermero especialmente si está tomando:

- medicamentos utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina o rifapentina
- antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las crisis convulsivas, que contengan:
 - oxcarbazepina o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar las migrañas, que contengan:
 - dihidroergotamina o ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar, que contengan:
 - sildenafil o tadalafilo
- medicamentos utilizados para tratar la impotencia, que contengan:
 - vardenafilo
- corticoesteroides (también conocidos como “esteroides”) administrados por vía oral o mediante inyección, utilizados para tratar alergias, enfermedades inflamatorias intestinales y otras enfermedades que implican inflamación en el organismo, que contengan:
 - dexametasona o hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol, que contengan:
 - lovastatina o simvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas cardíacos, que contengan:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ayudarle a dormir, que contengan:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulantes utilizados para prevenir y tratar los coágulos de sangre, que contengan:
 - rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán

→ **Informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de estos medicamentos** o si empieza a tomar alguno de ellos mientras está recibiendo Yeytuo. No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico o enfermero.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultarlo con su médico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Yeytuo afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Yeytuo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Yeytuo

Debe tener un resultado negativo en la prueba del VIH antes de empezar Yeytuo y antes de cada inyección.

Tomará los comprimidos por vía oral y su médico o enfermero le administrarán las inyecciones bajo la piel (subcutáneas) cuando empiece Yeytuo. Después se le administrarán inyecciones cada 6 meses.

Día 1:

- **Dos comprimidos** por vía oral. Estos se pueden tomar con o sin alimentos.
- **Dos inyecciones** administradas por su médico o enfermero. Las dos inyecciones se administrarán al mismo tiempo, a una distancia mínima de 5 centímetros entre sí, y se pueden aplicar en el abdomen (barriga) o el muslo.

Día 2:

- **Dos comprimidos** por vía oral, como se ha indicado anteriormente.

Cada 6 meses:

- **Dos inyecciones** administradas por su médico o enfermero, como se ha indicado anteriormente.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo por la mitad. Tome las dos mitades del comprimido una después de la otra para obtener la dosis completa. No guarde el comprimido partido.

Es importante que acuda a sus citas programadas cada 6 meses (26 semanas) para recibir las inyecciones de Yeytuo. Esto seguirá ayudando a protegerle de contraer el VIH.

- Fije la cita con su médico o enfermero para asegurarse de que recibirá sus próximas inyecciones a tiempo.
- Debe recibir las siguientes inyecciones en las 28 semanas siguientes a la última inyección.

Si toma más Yeytuo del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico, enfermero o farmacéutico para que le aconsejen. Si toma más cantidad de la dosis recomendada de Yeytuo, puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

Es importante que no olvide tomar una dosis de Yeytuo comprimidos.

Si olvidó tomar los comprimidos, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico inmediatamente.

Si vomita en el plazo de 3 horas después de tomar Yeytuo comprimidos, póngase en contacto con su médico o enfermero inmediatamente y tome otros dos comprimidos. Si vomita más de 3 horas después de tomar Yeytuo, no necesita tomar más comprimidos hasta el próximo comprimido o inyección programados.

Si no asiste a la cita para recibir la inyección de Yeytuo

- Si cree que no podrá acudir a una cita para recibir las inyecciones, póngase en contacto con su médico o enfermero lo antes posible para comentar sus opciones. Si necesita saltarse la cita de

una inyección programada, existe la opción de tomar temporalmente Yeytuo comprimidos en su lugar.

- **Utilice Yeytuo comprimidos si no puede asistir a una cita para una inyección**
 - **Tome un comprimido por vía oral, cada 7 días hasta que se reanuden las inyecciones.** Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
 - Es importante que continúe con Yeytuo según las recomendaciones de su médico o enfermero.

No interrumpa Yeytuo comprimidos sin hablar con su médico o enfermero.

Tome Yeytuo mientras se lo recomiende su médico. No deje de hacerlo a menos que su médico se lo aconseje. Saltarse las inyecciones o los comprimidos de Yeytuo aumenta el riesgo de contraer el VIH.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yeytuo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yeytuo

El principio activo es lenacapavir. Cada comprimido contiene lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido

Manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), copovidona, estearato de magnesio (E572), poloxámero (ver sección 2, *Yeytuo contiene sodio*).

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Yeytuo son comprimidos recubiertos con película de color beis, en forma de cápsula, marcados en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “62L”. Yeytuo se presenta en un frasco de 4 comprimidos. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe permanecer dentro del frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un paquete aparte y no se debe tragar.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE PROTECCIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN DURANTE UN AÑO PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **protección de la comercialización durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 14, apartado 11, del Reglamento (CE) nº 726/2004, y considera que la nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.