

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yeytuo 464 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks üheannuseline viaal sisaldab naatriumlenakapaviiri koguses, mis vastab 463,5 mg lenakapaviirile 1,5 ml-s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Läbipaistev kollane või pruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yeytuo süstelahuse kasutamine koos ohutu seksuaalkäitumisega on näidustatud kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooni riski täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurenenud HIV-1 infektsiooni nakatumise risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Yeytuot peab määrama HIV ennetamise kogemusega arst.

Kõik süstid peab tegema tervishoiutöötaja.

Enne lenakapaviiri kasutamise alustamist, enne iga järgmist süsti ning täiendavalt kliinilise näidustuse korral tuleb kõiki isikuid testida HIV-1 suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kombineeritud antigeeni/antikehade test ja HIV RNA põhine test peavad olema negatiivsed. Ravimi määrajatel soovitatakse teha patsientidele mõlemad testid, isegi kui HIV RNA põhise testi tulemus tuleb alles pärast lenakapaviiri kasutamise alustamist. Kui kombineeritud testimise võimalus mõlema testiga ei ole saadaval, tuleb testid teha kohalike juhendite kohaselt.

Enne Yeytuo kasutamise alustamist peavad tervishoiutöötajad kindlaks tegema isikud, kellele sobib vajalike algannuste ja seejärel iga 6 kuu järel manustatavate süstidega annustamisskeem, ning nõustama neid isikuid plaaniliste annustamisvisiitide järgimise olulisuse osas (vt lõik 4.4).

Annustamine

Annustamisskeem täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg koosneb kohustuslikust algannusest (subkutaansed süstid ja suukaudsed tabletid), millele järgneb annustamine iga 6 kuu järel (subkutaansed süstid) (tabel 1).

Suukaudseid tablette võib võtta nii toiduga kui ka ilma (vt Yeytuo tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Tabel 1. Annustamisskeem lenakapaviiri kasutamise alustamiseks ja jätkamiseks

Aeg	
Lenakapaviiri annus: kasutamise alustamine^a	
1. päev	927 mg subkutaanse süstina (2 × 1,5 ml süsti ^b) 600 mg suukaudselt (2 × 300 mg tabletti)
2. päev	600 mg suukaudselt (2 × 300 mg tabletti)
Lenakapaviiri annus: kasutamise jätkamine	
Iga 6 kuu järel (26 nädalat) ^c ± 2 nädalat	927 mg subkutaanse süstina (2 × 1,5 ml süsti ^b)

a Nõutav on annustamisskeem täieliku algannusega, mis koosneb subkutaansetest süstidest ja suukaudsetest tablettidest; lenakapaviiri efektiivsus on tõestatud ainult selle annustamisskeemiga.

b Kaks süsti, neist teine vähemalt 5 cm kaugusele esimesest (vt „Manustamisviis“).

c Alates viimase süsti kuupäevast.

Vahelejäänud annus

Süstide teadaolev edasilükkumine

Kui annustamise jätkamisel on ette teada plaanilise 6 kuu järel manustatava süsti edasilükkumine rohkem kui 2 nädalat, võib vahepeal, kuni süstidega jätkamiseni, kasutada lenakapaviiri suukaudseid tablette (vajaduse korral kuni 6 kuu jooksul). Vahepealset suukaudset manustamist tuleb alustada 26 kuni 28 nädala jooksul alates viimasest süstist. Annustamisskeem on 300 mg (1 tablett) suu kaudu iga 7 päeva järel. Süstitavate annustega võib jätkata 7 päeva jooksul alates viimasest suukaudsest annusest (vt tabel 1).

Vahelejäänud süstid

Kui kasutamise jätkamise ajal on viimasest süstist möödunud rohkem kui 28 nädalat ja vahepeal ei ole suu kaudu lenakapaviiri tablette võetud, tuleb annustamisskeemi uuesti alustada 1. päevast algannustega (vt tabel 1).

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel isikutel on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 15 ml/min) ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamist ei ole uuritud lõppfaasis neeruhaigusega (CrCl < 15 ml/min või neeruasendusravi) isikutel (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb neil isikutel lenakapaviiri kasutada ettevaatusega.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega isikutel (Childi-Pugh' klass A või B) ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamist ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega isikutel (Childi-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2), seepärast tuleb lenakapaviiri neil isikutel kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Lenakapaviiri ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 35 kg kaaluvatel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Lenakapaviiri süste võib teha ainult subkutaanselt kõhu või reie piirkonda (kaks süsti, teine süst vähemalt 5 cm kaugusele esimesest süstist) ja need peab tegema tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6). MITTE manustada intradermaalselt (vt lõik 4.4).

Ettevalmistus- ja manustamisjuhiseid vt pakendi infolehe lõigust „Kasutusjuhend“. Kasutusjuhend on kaardi kujul olemas ka süstekomplektis.

Pärast lenakapaviiri süstimist moodustub manustamiskohale naha alla ravimidepoo, millest lenakapaviir aeglaselt vabaneb. Mõnel inimesel võib selle tõttu tekkida süstekohas sõlmeke (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kasutamine teadmata HIV-1 staatusega isikutel (vt lõik 4.4).

Manustamine koos CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate indutseerijatega, nagu:

- mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin;
- krambivastased ained: karbamasepiin, fenütoiin;
- taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

(vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ennetusstrateegia

Yeytuot tohib kasutada HIV-1-ga nakatumise ennetamiseks ainult kinnitatult HIV-negatiivsetel isikutel. Enne lenakapaviiri kasutamise alustamist tuleb kinnitada HIV-1 negatiivne staatus. Enne iga järgmist lenakapaviiri süsti ning lisaks kliinilise näidustuse korral tuleb isikuid HIV-1 suhtes uuesti testida.

Hiljutise (< 1 kuu) HIV-1-ga kokkupuute kahtluse korral või ägeda HIV-1 infektsiooni sümptomite tekkimisel tuleb HIV-1 staatus uuesti kinnitada.

Yeytuot tuleb kasutada HIV-1-ga nakatumise ennetamiseks sugulisel teel levivate haigustega (STLH) nakatumise riski vähendamise strateegia raames. Tuleb kindlaks teha isikud, kellele sobib vajalike algannuste ja seejärel iga 6 kuu järel manustatavate süstidega annustamisskeem. Nõutavate alg- ja jätkuannustega annustamisskeemi (vt lõik 4.2) mittejärgimisel võib isik saada HIV-1 infektsiooni. Isikuid tuleb nõustada ja toetada lenakapaviiri manustamise ajakava järgimise ning muude STLH-de ennetamise meetmete kasutamise ning HIV-1 ja teiste STLH-de suhtes testimise olulisuse osas.

Nõutavate algannuste manustamise 2. päevaks saavutati olulise viirusvastase aktiivsusega seotud lenakapaviiri keskmised plasmakontsentratsioonid, mis püsisid kogu 26-nädalase annustamisintervalli jooksul (vt lõik 5.2). Täpne aeg alates lenakapaviiri kasutamise algusest HIV-1 kokkupuute-eelseks profülaktikaks kuni maksimaalse kaitse tekkimiseni HIV-1 infektsiooni vastu ei ole teada.

Resistentsuse tekke risk

Lenakapaviir ei pruugi alati olla HIV-1 infektsiooni ennetamisel efektiivne (vt lõik 5.1).

Lenakapaviiriresistentsuse tekke risk võib esineda juhul, kui isik nakatub HIV-1-ga kas enne Yeytuo kasutamise algust või selle ajal või pärast Yeytuo kasutamise lõpetamist. Selle riski vähendamiseks on oluline kinnitada HIV-1 negatiivne staatus enne iga järgmist süsti ning lisaks kliinilise näidustuse korral. Ainult Yeytuost täielikuks HIV-1 raviskeemiks ei piisa ning mõnedel diagnoosimata HIV-1 infektsiooniga isikutel on tekkinud ainult Yeytuo kasutamisel mutatsioonid. Kinnitatud HIV-1-ga isikutel tuleb kohe alustada täielikku HIV-1 raviskeemi, et vähendada resistentsuse tekke riski.

Pikaajalised toimed

Lenakapaviiri jääkkontsentratsioonid võivad jääda inimese süsteemsesse vereringesse pikemaks ajaks (kuni 12 kuud või kauem).

Need kontsentratsioonid võivad mõjutada teiste ravimite (nt tundlikud CYP3A ja/või P-gp substraadid), millega alustatakse ravi 9 kuu jooksul pärast lenakapaviiri viimast subkutaanset annust, kontsentratsioone (vt lõik 4.5).

Kui lenakapaviiri kasutamine lõpetatakse ja on kliiniliselt näidustatud jätkata kokkupuute-eelset profülaktikat, tuleb kaaluda kokkupuute-eelse profülaktika alternatiivseid vorme ning alustada nendega 28 nädala jooksul pärast viimast lenakapaviiri süsti.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid väärastamise korral

Väärastamisega (intradermaalse süstimisega) on seostatud tõsiseid süstekoha reaktsioone, sh nekroosi ja haavandite tekkimist. Yeytuo süste võib teha ainult subkutaanselt (vt lõik 4.2).

Aeglaselt paranevad või mitteparanevad sõlmekesed või kõvastumised süstekohas

Yeytuo manustamisel võib tekkida süstekoha reaktsioone, sealhulgas sõlmekesi ja kõvastumisi. Tervishoiutöötaja peab patsiente teavitama, et sõlmekesed või kõvastumised süstekohas võivad paraneda kauem kui teised süstekoha reaktsioonid või ei pruugi paraneda (vt lõik 4.8). Mehhanism, mis mõnel inimesel süstekoha sõlmekeste püsimist põhjustab, ei ole täielikult teada, kuid võib olla seotud nahaaluse ravimidepooga ja sellega seotud reaktsiooniga võõrkehale süstekohas. Mitteparanevaid süstekoha reaktsioone tuleb kliiniliselt jälgida.

Teiste ravimite samaaegne manustamine

Manustamine koos teiste ravimitega, mis on CYP3A ja P-gp mõõdukad indutseerijad, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Manustamine koos ravimitega, mis on CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad inhibiitorid (st kõik kolm teed), ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes süstis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju lenakapaviiri farmakokineetikale

Lenakapaviir on CYP3A, P-gp ja UGT1A1 substraat. CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad indutseerijad võivad lenakapaviiri plasmakontsentratsioone oluliselt vähendada, mille tagajärjel lenakapaviiri efektiivsus võib väheneda. Lenakapaviiri samaaegne manustamine CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). CYP3A ja P-gp mõõdukad indutseerijad võivad lenakapaviiri plasmakontsentratsioone vähendada. Lenakapaviiri samaaegne manustamine CYP3A ja P-gp mõõdukate indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad inhibiitorid koos (st kõik kolm teed) võivad oluliselt vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsiooni, seetõttu ei ole nende koos manustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 tugevad inhibiitorid üksinda või CYP3A4 ja P-gp tugevad inhibiitorid koos ei suurenda kliiniliselt olulisel määral lenakapaviiri kontsentratsiooni.

Lenakapaviiri toime muude ravimite farmakokineetikale

Lenakapaviir on CYP3A mõõdukas inhibiitor ja P-gp inhibiitor. Lenakapaviiri manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga tundliku CYP3A ja/või P-gp substraadiga tuleb olla ettevaatlik. Lenakapaviir ei ole BCRP kliiniliselt oluline inhibiitor ega inhibeer OATP-d.

Kliinilised ravimite koostoimete andmed, mille kohaselt lenakapaviiri toime vähenes, on uuringutest suukaudse lenakapaviiriga. Subkutaanse lenakapaviiri kasutamise kohta ei ole kliinilisi ravimite koostoimete andmeid saadaval.

Tabel 2. Yeytuo koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Yeytuoga koos manustamise kohta
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED		
Rifampitsiin ^{a,b} (600 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev indutseerija ning P-gp ja UGT indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Rifabutiini või rifapentiini manustamine koos lenakapaviiriga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
KRAMBIVASTASED AINED		
Karbamasepiin Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Koos manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin Fenobarbitaal	Karbamasepiini, okskarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini manustamine koos lenakapaviiriga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koos manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb muid krambivastaseid aineid.
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. Manustamine koos naistepunaga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koos manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Yeytuuga koos manustamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED AINED		
Atasnaviir/kobitsistaat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ja UGT1A1 ja P-gp inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Lenakapaviiri manustamine koos CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Efavirens ^{b,c,d} (600 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A mõõdukas indutseerija ja P-gp indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Koos manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Kobitsistaat ^{b,c,d} (150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ja P-gp inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir/kobitsistaat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ning P-gp inhibiitor ja indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofoviiralafenamiid ^{c,e} (25 mg) (P-gp substraat)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofoviir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofoviiralafenamiidi annuse kohandamine ei ole vajalik.
TUNGALTERA DERIVAADID		
Dihüdroergotamiin Ergotamiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	Dihüdroergotamiini või ergotamiini manustamisel koos lenakapaviiriga tuleb olla ettevaatlik.
FOSFODIESTERAAS-5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoimeid ei ole uuritud. PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	PDE-5 inhibiitorite kasutamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks: manustamine koos tadalafiliga ei ole soovitatav. PDE-5 inhibiitorite kasutamine erektsoonihäirete raviks Sildenafil: soovituslik algannus on 25 mg. Vardenafiil: mitte rohkem kui 5 mg 24 tunni jooksul. Tadalafil: - kasutamiseks vajaduse korral: mitte rohkem kui 10 mg 72 tunni jooksul; - kasutamiseks üks kord ööpäevas: annus ei tohi ületada 2,5 mg.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Yeytuoga koos manustamise kohta
KORTIKOSTEROIDID (süsteemsed)		
Deksametasoon Hüdrokortisoon/kortisoon	Koostoimeid ei ole uuritud. Kortikosteroidide plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened. Lenakapaviiri plasmakontsentratsioonid võivad süsteemse deksametasooniga koos manustamisel väheneda.	Lenakapaviiri manustamine koos kortikosteroididega, mille kontsentratsioon tõuseb CYP3A inhibiitorite toime oluliselt, võib suurendada Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni supressiooni riski. Ravi tuleb alustada kõige väiksemast annusest ja tiitrida hoolikalt, jälgides ohutust. Süsteemse deksametasooni manustamisel koos lenakapaviiriga, eelkõige pikaajalisel kasutamisel, tuleb olla ettevaatlik. Tuleb kaaluda alternatiivsete kortikosteroidide kasutamist.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	Ravi lovastatiini ja simvastatiiniga tuleb alustada kõige väiksemast annusest ja tiitrida hoolikalt, jälgides ohutust (nt müopaatia).
Atorvastatiin		Atorvastatiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
Pitavastatiin ^{c,e} (2 mg ühekordse annusena; samaaegselt või 3 päeva pärast lenakapaviiri) (OATP substraat)	Pitavastatiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Pitavastatiini ja rosuvastatiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rosuvastatiin ^{c,e} (5 mg ühekordse annusena) (BCRP ja OATP substraat)	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Digoksiini plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	Vajalik on ettevaatus ning soovitatav on digoksiini terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Yeytuoga koos manustamise kohta
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Midasolaam ^{c,e} (2,5 mg ühekordse annusena; suukaudne; samaaegne manustamine) (CYP3A substraat)	Midasolaam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hüdroksümidasolaam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Midasolaami või triasolaami manustamisel koos lenakapaviiriga on vajalik ettevaatus.
Midasolaam ^{c,e} (2,5 mg ühekordse annusena; suukaudne; 1 päev pärast lenakapaviiri) (CYP3A substraat)	Midasolaam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hüdroksümidasolaam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triasolaam	Koostoimeid ei ole uuritud. Triasolaami plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	
ANTIKOAGULANDID		
Otsesed suukaudsed antikoagulandid Rivaroksabaan Dabigatraan Edoksabaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Otseste suukaudsete antikoagulantide plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	Võimaliku veritsusriski tõttu võib olla vajalik otseste suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine. Lisateave otseste suukaudsete antikoagulantide kasutamise kohta koos CYP3A mõõdukate inhibiitoritega ja/või P-gp inhibiitoritega on esitatud nende ravimi omaduste kokkuvõttes.
SEENEVASTASED AINED		
Vorikonasool ^{a,b,h} (400 mg kaks korda ööpäevas / 200 mg kaks korda ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Lenakapaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Itrakonasool Ketokonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Lenakapaviiri plasmakontsentratsioon võib itrakonasooli või ketokonasooliga koos manustamisel suurened.	
H2-RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Famotidiin ^{a,b} (40 mg üks kord ööpäevas, 2 tundi enne lenakapaviiri)	Famotidiin: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Famotidiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
SUUKAUDSED VÕI PIKA TOIMEAJAGA RASESTUMISVASTASED AINED		
Pika toimeajaga rasestumisvastased ained: Medroksüprogesteroonatsetaat Etonogestreel Noretisteroonenantaat	Täheldatud andmed ei näita pika toimeajaga rasestumisvastaste ainete kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi.	Suukaudsete või pika toimeajaga rasestumisvastaste ainete annuse kohandamine ei ole vajalik.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid: Etünnüülöstradiool Progestiinid	Koostoimeid ei ole uuritud. Suukaudsete rasestumisvastaste ainete plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Yeytuoga koos manustamise kohta
SUGUHORMOONID (naiselikkuse või mehelikkuse suurendamiseks)		
Östradiool Testosteroon	Täheldatud andmed ei näita kliiniliselt olulisi muutusi östradiooli ja testosterooni kontsentratsioonides.	Nende suguhormoonide annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antiandrogeenid Progestogeen	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	

- a Tühja kõhuga.
- b See uuring viidi läbi 300 mg lenakapaviiri ühekordse suukaudse annusega.
- c Täis kõhuga.
- d Need retroviirusvastased ravimid on viidatud ensüümide/transporterite sondid ning neid ei tohi koos lenakapaviiriga kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutada.
- e Uuring viidi läbi 600 mg lenakapaviiri ühekordse annusega pärast küllastusskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas 2 päeva jooksul; lenakapaviiri ühekordsed 600 mg annused manustati suu kaudu koos iga manustatud ravimiga.
- f Tenofoviiralafenamiid teiseb *in vivo* tenofoviiriks.
- g Midasolaami peamine aktiivne metaboliit.
- h See uuring viidi läbi vorikonasooli 400 mg küllastusannusega kaks korda ööpäevas ühe ööpäeva vältel, millele järgnes 200 mg säilitusannus kaks korda ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised isikud

Rasestumisvõimelisi isikuid tuleb nõustada lenakapaviiri süsti pikaajaliste toimete suhtes.

Rasestuda sooviva isikuga tuleb arutada Yeytuo raseduse ajal kasutamise alustamise või jätkamisega seotud kasu ja riske.

Rasedus

Lenakapaviiri kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud (130 raseda andmed). Yeytuot kasutanutel oli raseduse ebasoodsa lõpptulemuse esinemissagedus sarnane esinemissagedusega üldpopulatsioonis.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Yeytuo kasutamist võib kaaluda raseduse ajal vaid juhul, kui selle eeldatav kasu kaalub üles sellega seotud võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Lenakapaviiri sisaldub rinnapiimas. Lenakapaviiri tuvastati väikeses koguses imikutel, keda imetasid Yeytuo kasutamise ajal rasestunud isikud (vt lõik 5.2). Andmed lenakapaviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

Yeytuo kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, kui sellest saadav eeldatav kasu ületab potentsiaalset riski lapsele.

Fertiilsus

Lenakapaviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud lenakapaviiri toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yeytuo eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedam kõrvaltoime uuringutes PURPOSE 1 ja PURPOSE 2 oli süstekoha reaktsioonid (vastavalt 71% ja 85%).

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedus ^a	Kõrvaltoime
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage	süstekoha reaktsioonid ^b

a Esinemissagedus põhineb kõigil kõrvaltoimetel uuringutes PURPOSE 1 ja PURPOSE 2 (vt lõik 5.1), mis olid uurija hinnangul lenakapaviiriga (või protseduuriga) seotud.

b Hõlmab sõlmekest, valu, kõvastumist, erüteemi, turset, sügelust, verevalumit, soojatunnet, värvimuutust, ödeemi, haavandit, hematoomi, verejooksu ja ebamugavustunnet süstekohas.

Süstiga seotud kõrvaltoimete kirjeldus

Paiksed süstekoha reaktsioonid

PURPOSE 1

Uuringus PURPOSE 1 esines süstekoha reaktsioone 71%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest võrreldes 38%-ga platseebosüste (ja emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (FTC/TAF) või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati (FTC/TDF)) saanud osalejatest. Enamikul lenakapaviiri saanud osalejatest olid süstekoha reaktsioonid kerged (1. aste, 50%) või mõõdukad (2. aste, 21%). 3. astme süstekoha reaktsioone, sh haavandit ja sõlmekest, esines 4 (0,2%) osalejal. Lenakapaviiri kasutamine lõpetati süstekoha reaktsioonide tõttu 4 (0,2%) osalejal.

Sõlmekested. Sõlmekestest süstekohas teatati 66%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest ning need lahenesid aeglasemalt kui teised süstekoha reaktsioonid. Sõlmekestete püsimise mediaanaeg oli 274 (180; 407) päeva. 1. päeval saadud lenakapaviiri süstidega seotud süstekoha sõlmekestest paranesid 70% mediaanajaga 276 päeva.

Muud süstekoha reaktsioonid. Muud süstekoha reaktsioonid, mida esines rohkem kui 2%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest, olid valu (34%), turse (5%), kõvastumine (4%) ja sügelus (3%). Mediaanaeg kõigi süstekoha reaktsioonide, v.a sõlmekested ja kõvastumised, paranemiseni oli 9 (4 kuni 30) päeva.

PURPOSE 2

Uuringus PURPOSE 2 esines süstekoha reaktsioone 85%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest võrreldes 70%-ga platseebosüste (ja FTC-d/TDF-i) saanud osalejatest. Enamikul osalejatest olid kerged (1. aste, 66%) või mõõdukad (2. aste, 18%) süstekoha reaktsioonid. 3. astme süstekoha reaktsioone esines 14 (0,6%) osalejal ja need hõlmasid haavandit, valu, erüteemi, turset ja dermatiiti. Lenakapaviiri kasutamine lõpetati süstekoha reaktsioonide tõttu 26 (1,2%) osalejal.

Sõlmekesed. Sõlmekesest süstekohas teatati 65%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest ning need lahenesid aeglasemalt kui teised süstekoha reaktsioonid. Sõlmekeste püsimise mediaanaeg oli 239 (163; 362) päeva. 1. päeval saadud lenakapaviiri süstidega seotud süstekoha sõlmekestest paranesid 70% mediaanajaga 269 päeva.

Muud süstekoha reaktsioonid. Muud süstekoha reaktsioonid, mida esines rohkem kui 2%-l lenakapaviiri kasutanud osalejatest, olid valu (58%), erüteem (18%), kõvastumine (16%), turse (7%), sügelus (4%), verevalum (3%) ja soojatunne (2%). Mediaanaeg kõigi süstekoha reaktsioonide, v.a sõlmekesed ja kõvastumised, paranemiseni oli 4 (2 kuni 8) päeva.

Lapsed

Lenakapaviiri ohutust hinnati 59 noorukil vanuses 16 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 35 kg uuringutes PURPOSE 1 ja PURPOSE 2. Kõrvaltoimed noorukitel olid kooskõlas täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb isikut jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes (vt lõik 4.8). Yeytuo üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja isiku kliinilise seisundi jälgimist. Kuna lenakapaviir seondub tugevalt valkudega, ei eritu see tõenäoliselt dialüüsiga olulisel määral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX31

Toimemehhanism

Lenakapaviir on mitmeastmeline selektiivne HIV-1 kapsiidifunktsiooni inhibiitor, mis seondub vahetult kapsiivalgu (*capsid protein*, CA) alamühikute piirpinnaga. Lenakapaviir inhibeerib HIV-1 replikatsiooni, häirides mitmeid olulisi viiruse elutsükli etappe, sh HIV-1 proviraalse DNA kapsiidvahendatud sisenemist tuuma (blokeerides kapsiidiga seonduvaid seda tuuma importivaid valke), viiruse moodustumist ja vabastamist (häirides Gag/GagPol-funktsiooni, vähendades CA alamühikute produktsiooni) ja kapsiidi tuuma moodustumist (häirides kapsiidi alamühiku assotsieerumiskiirust, nii et tekivad väärenenud kapsiidid).

Viirusvastane toime ja selektiivsus *in vitro*

Lenakapaviiri viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4⁺ T-lümfotsüütides. EC₅₀ ja selektiivsuse (CC₅₀/EC₅₀) väärtused olid metsikut tüüpi (*wild-type*, WT) HIV-1 puhul vastavalt vahemikus 30 kuni 190 pM ja 140 000 kuni > 1 670 000. Lenakapaviiri valgu suhtes kohandatud EC₉₅ oli WT HIV-1 viiruse MT-4 T-rakuliinis 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapaviir näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigi HIV-1 rühmade (M, N, O) suhtes, sh alamtüübid A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapaviir oli HIV-2 isolaatide vastu 15...25 korda vähem aktiivne kui HIV-1 vastu.

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuris valiti lenakapaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega HIV-1 variandid. *In vitro* resistentsusvalikud lenakapaviiriga tuvastasid 7 CA mutatsiooni: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N kas üksi või kaheses kombinatsioonis. Fenotüüpne tundlikkus lenakapaviiri vastu vähenes WT viirusega võrreldes 4 kuni > 3226 korda.

Kliinilistes uuringutes

Uuringu PURPOSE 1 lenakapaviiri rühmas esines 2 uut infektsioonijuhtu (pärast lenakapaviiri kasutamise alustamist HIV-1 kokkupuute-eelseks profülaktikaks tekkinud infektsioonid). Mõlemad infektsioonid tekkisid pärast esmast analüüsi. Ühe osaleja viiruse genotüüpimisel ei leitud lenakapaviiriresistentsusega seotud kapsiidide asendusi. Teisel osalejal oli viiruskoomus genotüüpimiseks liiga väike.

Uuringu PURPOSE 2 lenakapaviiri rühmas esines 3 uut infektsiooni. Üks infektsioon tekkis pärast esmast analüüsi. Lenakapaviiriresistentsusega seotud kapsiidide asendustega viirusi leiti 3 osalejal, kahel N74D-ga ja ühel Q67H/K70R-iga.

Ristresistentsus

Lenakapaviiri *in vitro* viirusvastane toime määrati laia spektri HIV-1 kohtspetsiifiliste mutantide ja patsientidelt saadud HIV-1 isolaatide suhtes, mis olid resistentsed 4 peamise retroviirusvastaste ainete rühma vastu (NRTI-d, NNRTI-d, INSTI-d ja PI-d; n = 58), samuti küpsemise inhibiitorite vastu resistentsete viiruste (n = 32) ja sisenemise inhibiitorite (*entry inhibitors*, EI) rühma (fostemsaviir, ibalizumab, maravirok ja enfuvirtiid; n = 42) suhtes. Need andmed osutasid, et lenakapaviir jäi kõigi testitud variantide suhtes täielikult aktiivseks, näidates mittekattuvat resistentsusprofiili. Lisaks ei mõjutanud loomulikult esinevate Gag-polümorfismide olemasolu lenakapaviiri viirusvastast toimet patsiendiisolaatides.

Toime elektrokardiogrammile

Paralleelülesehitusega põhjalikus QT/QTc uuringus ei olnud lenakapaviiril kliiniliselt olulist toimet QTcF-intervallile. Supraterapeutilistel lenakapaviiri kontsentratsioonidel (16 korda suuremad kui lenakapaviiri terapeutilised kontsentratsioonid) oli QTcF-intervalli ennustatav keskmine suurenemine (usaldusvahemiku ülemised 90%) 2,6 (4,8) ms ning lenakapaviiri täheldatud plasmakontsentratsioonide ja QTcF-i muutuse vahel seost ei olnud (p = 0,36).

Kliinilised andmed

Lenakapaviiri efektiivsust ja ohutust HIV-1-ga nakatumise ennetamisel hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud rahvusvahelises uuringus (PURPOSE 1 ja PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Uuring viidi läbi seksuaalselt aktiivsetel paiksoolistel naistel. Osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati suhtega 2 : 2 : 1 kas lenakapaviiri soovitatava annustamisskeemi järgi (vt tabel 1, lõik 4.2; n = 2134), üks kord ööpäevas FTC-d/TAF-i (n = 2136) või üks kord ööpäevas FTC-d/TDF-i (n = 1068).

Osalejate vanuse mediaan oli 21 aastat (vahemik 16...26) ning 99,9% neist olid mustanahalised. Randomiseeritud osalejate näitajad olid uuringu alguses sarnased skriinitud populatsiooni omadega.

Lenakapaviiri efektiivsus tõestati, võrreldes HIV-1 esinemissagedust lenakapaviiri rühmas HIV-1 esinemissagedusega FTC/TDF-i rühmas. Uusi HIV-1 infektsioone lenakapaviiri rühmas ei esinenud (0%) võrreldes 16-ga (1,5%) FTC/TDF-i rühmas. Tõestati lenakapaviiri paremus, mis väljendus HIV-1-ga nakatumise riski 100% vähendamises võrreldes FTC/TDF-iga (tabel 4).

Tabel 4. HIV-1 infektsiooniga seotud üldised tulemusnäitajad uuringus PURPOSE 1

	Lenakapaviir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Kordajate suhe (95% CI)
Inimaastad	1939	949	-
HIV-1 infektsioonid (esinemissagedus 100 inimaasta kohta)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapaviir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = (confidence interval) usaldusvahemik

PURPOSE 2

Uuring viidi läbi seksuaalselt aktiivsetel paiksoolistel meestel, transsoolistel naistel, transsoolistel meestel ja mittebinaarse sooidentiteediga isikutel. Osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati suhtega 2 : 1 kas lenakapaviiri soovitatava annustamisskeemi kohaselt (vt tabel 1, lõik 4.2; n = 2179) või üks kord ööpäevas FTC-d/TDF-i (n = 1086).

Osalejate mediaanvanus oli 29 aastat (vahemik 17...74); 33% olid valgenahalised, 27% mustanahalised, 13% aasialased, 63% hispaania/latiino päritolu; 22% alternatiivse sooidentiteediga (transsoolised naised, transsoolised mehed ja mittebinaarse sooidentiteediga isikud) ning 1% vanemad kui 65-aastased. Randomiseeritud osalejate näitajad olid uuringu alguses sarnased skriinitud populatsiooni omadega.

Lenakapaviiri efektiivsus tõestati, võrreldes HIV-1 esinemissagedust lenakapaviiri rühmas HIV-1 esinemissagedusega FTC/TDF-i rühmas. Uusi HIV-1 infektsioone täheldati 2 (0,1%) osalejal lenakapaviiri rühmas võrreldes 9 (0,8%) osalejaga FTC/TDF-i rühmas. Tõestati lenakapaviiri paremus, mis väljendus riski 89% vähenemises võrreldes FTC/TDF-iga (tabel 5). HIV-1 infektsioonid kahel lenakapaviiri saanud osalejal diagnoositi standardse seroloogilise HIV-testiga.

Tabel 5. HIV-1 infektsiooniga seotud üldised tulemusnäitajad uuringus PURPOSE 2

	[Lenakapaviir] n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Kordajate suhe (95% CI)
Inimaastad	1938	967	-
HIV-1 infektsioonid (esinemissagedus 100 inimaasta kohta)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapaviir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = usaldusvahemik

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lenakapaviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Subkutaanne manustamine

Lenakapaviiri absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist oli populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal 91%. Subkutaanselt manustatav lenakapaviir moodustab manustamiskohale naha alla ravimidepoo, millest lenakapaviir aeglaselt vabaneb, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 84 päeva pärast annustamist.

Suukaudne manustamine

Pärast suukaudset manustamist imendub lenakapaviir kiiresti, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati ligikaudu 4 tundi pärast lenakapaviiri manustamist. Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal on lenakapaviiri absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist väike (ligikaudu 4...7%). Lenakapaviir on P-gp substraat.

Lenakapaviiri AUC, C_{max} ja T_{max} olid pärast väherasvase (~400 kcal, 25% rasva) või suure rasvasisaldusega (~1000 kcal, 50% rasva) söögi manustamist võrreldavad tühja kõhuga manustamisega. Lenakapaviiri võib suukaudselt manustada toidust olenemata.

Farmakokineetilised parameetrid

Populatsioonifarmakokineetika hinnangulised parameetrid pärast lenakapaviiri suukaudset ja subkutaanset manustamist täiskasvanud ja noorukitest (kehakaaluga vähemalt 35 kg) osalejatele on esitatud tabelis 6. Lenakapaviiri subkutaansel manustamisel kõhu ja reie piirkonda saavutati sarnased kontsentratsioonid.

Tabel 6. Lenakapaviiri farmakokineetilised parameetrid pärast Yeytuo suukaudset ja subkutaanset manustamist täiskasvanutele ja noorukitele

Parameetri keskmine väärtus (%CV) ^{a,b}	1. päevast kuni 26. nädala lõpuni	Tasakaalukontsentratsiooni korral
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C_{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C_{min} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = (coefficient of variation) variatsioonikordaja

a Simuleeritud kontsentratsioonid vastavalt populatsioonifarmakokineetika analüüsile.

b Lenakapaviiri keskmised plasmakontsentratsioonid saavutasid 4-kordse inhibeeriva taseme (*inhibitory quotient* 4, IQ4; 4 korda suurem valguga kohandatud 95% efektiivsest kontsentratsioonist *in vitro*), millega kaasneb 2. päevaks nõutavate algannuste oluline viirusvastane toime, mis püsib üle IQ4 kogu 26-nädalase annustamisintervalli kestel.

Jaotumine

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal oli lenakapaviiri jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral 1657 liitrit. Lenakapaviir seondub tugevalt plasmavalkudega (99,8%).

Biotransformatsioon

Pärast radioaktiivselt märgistatud lenakapaviiri ühekordset intravenoosset annust tervetele osalejatele väljus 76% kogu radioaktiivsusest väljaheitega ja < 1% uriiniga. Lenakapaviir sisaldus peamiselt muutumatul kujul plasmas (69%) ja väljaheites (33%). Ainevahetusel oli lenakapaviiri eritumises väiksem osa. Lenakapaviir metaboliseerus oksüdatsiooni, N-dealkülatsiooni, hüdrogenatsiooni, amiidhüdrolüüsi, glükuronisatsiooni, heksooskonjugatsiooni, pentooskonjugatsiooni ja

glutatioonkonjugatsiooni teel, peamiselt CYP3A ja UGT1A1 vahendusel. Ükski metaboliit vereringes ei moodustanud > 10% ravimiga seotud plasmakontsentratsioonist.

Eritumine

Poolväärtusaja mediaan pärast suukaudset ja subkutaanset manustamist oli vastavalt 10...12 päeva ning 8...12 nädalat. Lenakapaviiri süsteemne kliirens oli populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal 3,4 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lenakapaviiri ühekordse annuse farmakokineetika pärast suukaudset manustamist on mittelineaarne ning annusevahemikus 50...1800 mg oli see vähem kui annusega proportsionaalne.

Lenakapaviiri ühekordse annuse farmakokineetika pärast subkutaanset süsti (309 mg/ml) on annusevahemikus 309...927 mg annusega proportsionaalne.

Muud erirühmad

Vanus, sugu, sooidentiteet, rass, etniline päritolu ja kehakaal

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, milles kasutati andmeid uuringutest täiskasvanutel, sealhulgas vähesel arvul eakatel osalejatel ($n = 19$; ≥ 65 kuni 78 aastat), ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, ei tuvastatud lenakapaviiri kontsentratsioonist kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse, sünnil määratud soo, sooidentiteedi, rassi, etnilise päritolu ega kehakaalu põhjal.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ühekordse 300 mg suukaudse lenakapaviiri annuse farmakokineetikat hinnati spetsiaalses I faasi uuringus maksafunktsiooni mõõduka kahjustusega osalejatel (Childi-Pugh' klass B).

Maksafunktsiooni mõõduka kahjustusega osalejatel (Childi-Pugh' klass B) olid lenakapaviiri keskmise kontsentratsiooni (kogu ja seondumata) AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 1,47...2,84 korda ja 2,61...5,03 korda kõrgemad kui normaalse maksafunktsiooniga osalejatel. Seda tõusu ei loeta aga lenakapaviiri kontsentratsiooni ja ravivastuse suhte alusel kliiniliselt oluliseks. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) isikutel ei ole lenakapaviiri farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Lenakapaviiri ühekordse 300 mg suukaudse annuse farmakokineetikat hinnati raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 15 ja < 30 ml/minutis) osalejatel läbi viidud spetsiaalses uuringus. Raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejate puhul lenakapaviiri kontsentratsioon tõusis võrreldes normaalse neerufunktsiooniga osalejatega (AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 84% ja 162%), ent seda tõusu ei loetud kliiniliselt oluliseks. Lõppfaasis neeruhaigusega isikutel, sh dialüüsi saavatel isikutel (vt lõik 4.2), ei ole lenakapaviiri farmakokineetikat uuritud. Kuna lenakapaviir seondub ligikaudu 99,8% valkudega, dialüüs lenakapaviiri kontsentratsiooni eeldatavalt ei muuda.

Rasedus

Raseduse ajal ja pärast sünnitust lenakapaviiri kontsentratsioonist kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud võrreldes lenakapaviiri kontsentratsioonidega mitterasedatel osalejatel.

Imetamine

Yeytuot kasutanud osalejatel ($n = 102$ sobitatud paari) oli rinnapiimas ja ema plasmas sisalduva lenakapaviiri kontsentratsiooni suhte mediaan (Q1; Q3) 0,52 (0,38; 0,77). Imikutel ($n = 98$) oli plasmakontsentratsiooni mediaan (Q1; Q3) 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) ning plasmakontsentratsiooni mediaan (Q1; Q3) sobitatud emadel ($n = 96$) oli 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Yeytuo kasutamisel imetamise ajal oli imikute ja emade ($n = 98$ sobitatud paari) lenakapaviiri plasmakontsentratsioonide suhte mediaan (Q1, Q3) 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud lenakapaviiri mutageensust ega klastogeensust.

Lenakapaviir ei olnud kantserogeenne 6-kuulises uuringus rasH2 transgeensete hiirtega annustel kuni 300 mg/kg iga 13 nädala järel, mille tagajärjel tekkiv kontsentratsioon oli ligikaudu 88 korda suurem inimestel soovitatava annuse järel tekkivast kontsentratsioonist.

2-aastases kantserogeensuse uuringus rottidel täheldati loomadel, kellele manustati annus 927 mg/kg iga 13 nädala järel, ravist lenakapaviiriga põhjustatud süstekohas esineva fibroosi ja põletikuga seotud subkutaanseid esmaseid sarkoome. 11/110 loomal tekkisid sarkoomid suure annuse korral, kusjuures igal loomal oli kuni 16 süstekohta – mis vastas < 1% esinemissagedusele kõigist süstekohtadest loomadel suure annuse korral. Ravimikontsentratsioone süstekoha ravimidepoo on raske kindlaks teha, kuid süsteemselt vastab annus 927 mg/kg 44-kordsele kontsentratsioonile inimesel soovitatava annuse korral. Täheldatud kõrvaltoimeteta tasemel vastab annus 309 mg/kg 25-kordsele kontsentratsioonile inimesel soovitatava annuse korral. Rottidel kaldubki tekkima subkutaanses süstekohas sarkoom, kuid selle leiu kliinilist olulisust ei saa välistada, arvestades ravimidepoo pikaajalist püsimist inimestel. Lenakapaviiri süsteemse kontsentratsiooniga ühegi annuse korral kasvaja ei seostatud.

Tiinuse ajal lenakapaviiriga ravitud emaste rottide ja küülikute järeltulijatel ei esinenud toksikoloogiliselt olulisi toimeid arengu tulemusnäitajate osas.

Rottidel lenakapaviiri kontsentratsioon kuni 9 korda (isasloomadel) ja 6 korda (emasloomadel) üle inimestele soovitatava annuse ei mõjutanud isaste ja emaste fertiilsust. Rottidel ja küülikutel ei mõjutanud embrüofetaalset arengut kontsentratsioonid vastavalt kuni 20 ja 159 korda üle inimestele soovitatava annuse. Rottidel ei mõjutanud kontsentratsioonid kuni 6 korda üle inimestele soovitatava annuse sünnieelset ega -järgset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool (E1521)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast süstaldesse tõmbamist kohe ära kasutada. Ilma välispakendita ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Yeytuo süstelahus on pakendatud annustamiskomplekti, mis sisaldab:

- 2 läbipaistvast klaasist viaali, mis sisaldavad 1,5 ml süstelahust. Viaalid on suletud elastomeerest butüülkummist sulguri ja alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav kate;
- 2 süstlanõela (18 G, 40 mm), 2 ühekordselt kasutatavat süstalt ja 2 turvakaitsega süstenõela subkutaanseks süstiks (22 G, 13 mm).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Järgida aseptika nõudeid. Enne manustamist kontrollida, et lahuses ei oleks nähtavaid osakesi ega värvimuutusi. Yeytuo süstelahus on kollast või pruuni värvi. Mitte kasutada Yeytuo süstelahust, kui lahus on muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi. Kui lahus on viaalidest süstlasse tõmmatud, tuleb subkutaansed süstid manustada võimalikult kiiresti.

Süstekomplekti osad on ainult ühekordseks kasutamiseks. 18 G nõel on ainult lahuse väljatõmbamiseks. Täieliku annuse saamiseks tuleb teha kaks 1,5 ml süsti.

Yeytuo süstelahuse kasutamise ja käsitlemise täielikud juhised on esitatud pakendi infolehes (vt kasutusjuhendit).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1976/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yeytuo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumlenakapaviiri koguses, mis vastab 300 mg lenakapaviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Beežid kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 10 mm × 21 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI“ ja tableti teisel küljel „62L“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yeytuo tablettide kasutamine koos ohutu seksuaalkäitumisega on näidustatud kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooni riski täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurenenud HIV-1-ga nakatumise risk:

- suukaudseks küllastusannuseks;
- vahepealseks suukaudseks kasutamiseks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Yeytuot peab määrama HIV ennetamise kogemusega tervishoiutöötaja.

Enne lenakapaviiri kasutamise alustamist ning täiendavalt kliinilise näidustuse korral tuleb kõiki isikuid testida HIV-1 suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kombineeritud antigeeni/antikehade test ja HIV RNA põhine test peavad olema negatiivsed. Ravimi määrajatel soovitatakse teha patsientidele mõlemad testid, isegi kui HIV RNA põhise testi tulemus tuleb alles pärast lenakapaviiri kasutamise alustamist. Kui kombineeritud testimise võimalus mõlema testiga ei ole saadaval, tuleb testid teha kohalike juhendite kohaselt.

Enne Yeytuo kasutamise alustamist peavad tervishoiutöötajad kindlaks tegema isikud, kellele sobib vajalike algannuste ja seejärel iga 6 kuu järel manustatavate süstidega annustamisskeem, ning nõustama neid isikuid plaaniliste annustamisvisiitide järgimise olulisuse osas (vt lõik 4.4).

Annustamine

Annustamisskeem täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg koosneb kohustuslikust algannusest (subkutaansed süstid ja suukaudsed tabletid) (tabel 1), millele järgneb annustamine iga 6 kuu järel (subkutaansed süstid).

Kasutamise alustamine

1. päeval on lenakapaviiri vajalik annus 927 mg, mis manustatakse subkutaanse süstina, ja 600 mg suu kaudu. 2. päeval on vajalik annus 600 mg suu kaudu.

Tabel 1. Annustamisskeem lenakapaviiri kasutamise alustamiseks

Aeg	
Lenakapaviiri annus: kasutamise alustamine^a	
1. päev	927 mg subkutaanse süstina (2 × 1,5 ml süsti ^b) 600 mg suukaudselt (2 × 300 mg tabletti)
2. päev	600 mg suukaudselt (2 × 300 mg tabletti)

a Nõutav on annustamisskeem täieliku algannusega, mis koosneb subkutaansetest süstidest ja suukaudsetest tablettidest; lenakapaviiri efektiivsus on tõestatud ainult selle annustamisskeemiga.

b Kaks süsti, neist teine vähemalt 5 cm kaugusele esimesest (vt lenakapaviiri süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõttes „Manustamisviis“).

Vahelejäänud algannus

Kui 1. või 2. päeva suukaudne algannus (600 mg) on jäänud vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik. 1. ja 2. päeva annuseid ei tohi võtta samal päeval.

Süstide teadaolev edasilükkumine

Kui annustamise jätkamisel on ette teada plaanilise 6 kuu järel manustatava süsti edasilükkumine rohkem kui 2 nädalat, võib vahepeal kuni süstidega jätkamiseni kasutada lenakapaviiri suukaudseid tablette (vajaduse korral kuni 6 kuu jooksul). Vahepealset suukaudset manustamist tuleb alustada 26 kuni 28 nädala jooksul alates viimasest süstist. Annustamisskeem on 300 mg (1 tablett) suu kaudu iga 7 päeva järel. Süstitavate annustega võib jätkata 7 päeva jooksul alates viimasest suukaudsest annusest.

Oksendamine

Juhul kui isik oksendab kuni 3 tundi pärast lenakapaviiri suukaudse annuse võtmist, tuleb võtta veel üks suukaudne annus. Kui isik oksendab rohkem kui 3 tundi pärast lenakapaviiri suukaudse annuse võtmist, ei ole vaja võtta järgmist lenakapaviiri suukaudset annust, vaid tuleb jätkata plaanilise annustamisskeemiga.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel isikutel on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 15 ml/min) ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamist ei ole uuritud lõppfaasis neeruhaigusega (CrCl < 15 ml/min või neeruasendusravi) isikutel (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb neil isikutel lenakapaviiri kasutada ettevaatusega.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega isikutel (Childi-Pugh' klass A või B) ei ole vaja lenakapaviiri annust kohandada. Lenakapaviiri kasutamist ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega isikutel (Childi-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2), seepärast tuleb lenakapaviiri neil isikutel kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Lenakapaviiri ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 35 kg kaaluvatel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Lenakapaviiri tablette tuleb võtta suu kaudu, koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada, sest selle mõju lenakapaviiri imendumisele ei ole uuritud. Isikutele, kes ei ole võimelised tabletti tervelt alla neelama, võib tableti pooleks jagada ja nad võivad võtta mõlemad pooled järjestikku, tagades täieliku annuse korraga võtmise.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kasutamine teadmata HIV-1 staatusega isikutel (vt lõik 4.4).

Manustamine koos CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate indutseerijatega, nagu:

- mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin;
- krambivastased ained: karbamasepiin, fenütoiin;
- taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

(vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ennetusstrateegia

Yeytuot tohib kasutada HIV-1-ga nakatumise ennetamiseks ainult kinnitatult HIV-negatiivsetel isikutel. Enne lenakapaviiri kasutamise alustamist ja täiendavalt kliinilise näidustuse korral tuleb veenduda, et lenakapaviiri kasutavad isikud on HIV-1 suhtes negatiivsed.

Hiljutise (< 1 kuu) HIV-1-ga kokkupuute kahtluse korral või ägeda HIV-1 infektsiooni sümptomite tekkimisel tuleb HIV-1 staatus uuesti kinnitada.

Yeytuot tuleb kasutada HIV-1-ga nakatumise ennetamiseks sugulisel teel levivate haigustega (STLH) nakatumise riski vähendamise strateegia raames. Tuleb kindlaks teha isikud, kellele sobib vajalike algannuste ja seejärel iga 6 kuu järel manustatavate süstidega annustamisskeem. Nõutavate alg- ja jätkuannustega annustamisskeem (vt lõik 4.2) mittejärgimisel võib isik saada HIV-1 infektsiooni. Isikuid tuleb nõustada ja toetada lenakapaviiri manustamise ajakava järgimise ning muude STLH-de ennetamise meetmete kasutamise ning HIV-1 ja teiste STLH-de suhtes testimise olulisuse osas.

Nõutavate algannuste manustamise 2. päevaks saavutati olulise viirusvastase aktiivsusega seotud lenakapaviiri keskmised plasmakontsentratsioonid, mis püsisid kogu 26-nädalase annustamisintervalli jooksul (vt lõik 5.2). Täpne aeg alates lenakapaviiri kasutamise algusest HIV-1 kokkupuute-eelseks profülaktikaks kuni maksimaalse kaitse tekkimiseni HIV-1 infektsiooni vastu ei ole teada.

Resistentsuse tekke risk

Lenakapaviir ei pruugi alati olla HIV-1 infektsiooni ennetamisel efektiivne (vt lõik 5.1).

Lenakapaviiriresistentsuse tekke risk võib esineda juhul, kui isik nakatub HIV-1-ga kas enne Yeytuot kasutamise algust või selle ajal või pärast Yeytuot kasutamise lõpetamist. Selle riski vähendamiseks on oluline kinnitada HIV-1 negatiivne staatus enne iga järgmist süsti ning lisaks kliinilise näidustuse korral. Ainult Yeytuost täielikuks HIV-1 raviskeemiks ei piisa ning mõnedel diagnoosimata HIV-1 infektsiooniga isikutel on tekkinud ainult Yeytuot kasutamisel mutatsioonid. Kinnitatud HIV-1-ga isikutel tuleb kohe alustada täielikku HIV-1 raviskeemi, et vähendada resistentsuse tekke riski.

Teiste ravimite samaaegne manustamine

Manustamine koos teiste ravimitega, mis on CYP3A ja P-gp mõõdukad indutseerijad, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Manustamine koos ravimitega, mis on CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad inhibiitorid (st kõik kolm teed), ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju lenakapaviiri farmakokineetikale

Lenakapaviir on CYP3A, P-gp ja UGT1A1 substraat. CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad indutseerijad võivad lenakapaviiri plasmakontsentratsioone oluliselt vähendada, mille tagajärjel lenakapaviiri efektiivsus võib väheneda. Lenakapaviiri samaaegne manustamine CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). CYP3A ja P-gp mõõdukad indutseerijad võivad lenakapaviiri plasmakontsentratsioone vähendada. Lenakapaviiri samaaegne manustamine CYP3A ja P-gp mõõdukate indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevad inhibiitorid koos (st kõik kolm teed) võivad oluliselt vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsiooni, seetõttu ei ole nende koos manustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 tugevad inhibiitorid üksinda või CYP3A4 ja P-gp tugevad inhibiitorid koos ei suurenda kliiniliselt olulisel määral lenakapaviiri kontsentratsiooni.

Lenakapaviiri toime muude ravimite farmakokineetikale

Lenakapaviir on CYP3A mõõdukas inhibiitor ja P-gp inhibiitor. Lenakapaviiri manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga tundliku CYP3A ja/või P-gp substraadiga tuleb olla ettevaatlik. Lenakapaviir ei ole BCRP kliiniliselt oluline inhibiitor ega inhibeer OATP-d.

Kliinilised ravimite koostoimete andmed, mille kohaselt lenakapaviiri toime vähenes, on uuringutest suukaudse lenakapaviiriga. Subkutaanse lenakapaviiri kasutamise kohta ei ole kliinilisi ravimite koostoimete andmeid saadaval.

Tabel 2. Yeytuo koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus lenakapaviiriga koos manustamise kohta
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED		
Rifampitsiin ^{a,b} (600 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev indutseerija ning P-gp ja UGT indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Rifabutiini või rifapentiini manustamine koos lenakapaviiriga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
KRAMBIVASTASED AINED		
Karbamasepiin Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Koos manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin Fenobarbitaal	Karbamasepiini, okskarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini manustamine koos lenakapaviiriga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koos manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb muid krambivastaseid aineid.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus lenakapaviiriga koos manustamise kohta
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. Manustamine koos naistepunaga võib vähendada lenakapaviiri plasmakontsentratsioone.	Koos manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
RETROVIIRUSVASTASED AINED		
Atasanaviir/kobitsistaat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ja UGT1A1 ja P-gp inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Lenakapaviiri manustamine koos CYP3A, P-gp ja UGT1A1 tugevate inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Efavirens ^{b,c,d} (600 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A mõõdukas indutseerija ning P-gp indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Koos manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Kobitsistaat ^{b,c,d} (150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ja P-gp inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir/kobitsistaat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg üks kord ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor ning P-gp inhibiitor ja indutseerija)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofoviiralafenamiid ^{c,e} (25 mg) (P-gp substraat)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofoviir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofoviiralafenamiidi annuse kohandamine ei ole vajalik.
TUNGALTERA DERIVAADID		
Dihüdroergotamiin Ergotamiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suureneda.	Dihüdroergotamiini või ergotamiini manustamisel koos lenakapaviiriga tuleb olla ettevaatlik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus lenakapaviiriga koos manustamise kohta
FOSFODIESTERAAS-5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil Tadalafiil Vardenafiil	Koostoimeid ei ole uuritud. PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	PDE-5 inhibiitorite kasutamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks: manustamine koos tadalafiiliga ei ole soovitatav. PDE-5 inhibiitorite kasutamine erektsioonihäirete raviks Sildenafil: soovituslik algannus on 25 mg. Vardenafiil: mitte rohkem kui 5 mg 24 tunni jooksul. Tadalafiil: - kasutamiseks vajaduse korral: mitte rohkem kui 10 mg 72 tunni jooksul; - kasutamiseks üks kord ööpäevas: annus ei tohi ületada 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDID (süsteemsed)		
Deksametasoon Hüdrokortisoon/kortisoon	Koostoimeid ei ole uuritud. Kortikosteroidide plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada. Lenakapaviiri plasmakontsentratsioonid võivad süsteemse deksametasooniga koos manustamisel väheneda.	Lenakapaviiri manustamine koos kortikosteroididega, mille kontsentratsioon tõuseb CYP3A inhibiitorite toime oluliselt, võib suurendada Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni supressiooni riski. Ravi tuleb alustada kõige väiksemast annusest ja tiitrida hoolikalt, jälgides ohutust. Süsteemse deksametasooni manustamisel koos lenakapaviiriga, eelkõige pikaajalisel kasutamisel, tuleb olla ettevaatlik. Tuleb kaaluda alternatiivsete kortikosteroidide kasutamist.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	Ravi lovastatiini ja simvastatiiniga tuleb alustada kõige väiksemast annusest ja tiitrida hoolikalt, jälgides ohutust (nt müopaatia).
Atorvastatiin		Atorvastatiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
Pitavastatiin ^{c,e} (2 mg ühekordse annusena; samaaegselt või 3 päeva pärast lenakapaviiri) (OATP substraat)	Pitavastatiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pitavastatiini ja rosuvastatiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rosuvastatiin ^{c,e} (5 mg ühekordse annusena) (BCRP ja OATP substraat)	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus lenakapaviiriga koos manustamise kohta
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Digoksiini plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	Vajalik on ettevaatus ning soovitatav on digoksiini terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine.
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Midasolaam ^{c,e} (2,5 mg ühekordse annusena; suukaudne; samaaegne manustamine) (CYP3A substraat)	Midasolaam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hüdroksümidasolaam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Midasolaami või triasolaami manustamisel koos lenakapaviiriga on vajalik ettevaatus.
Midasolaam ^{c,e} (2,5 mg ühekordse annusena; suukaudne; 1 päev pärast lenakapaviiri) (CYP3A substraat)	Midasolaam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hüdroksümidasolaam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triasolaam	Koostoimeid ei ole uuritud. Triasolaami plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	
ANTIKOAGULANDID		
Otsesed suukaudsed antikoagulandid Rivaroksabaan Dabigatraan Edoksabaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Otseste suukaudsete antikoagulantide plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurenedada.	Võimaliku veritsusrisi tõttu võib olla vajalik otseste suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine. Lisateave otseste suukaudsete antikoagulantide kasutamise kohta koos CYP3A mõõdukate inhibiitoritega ja/või P-gp inhibiitoritega on esitatud nende ravimi omaduste kokkuvõttes.
SEENEVASTASED AINED		
Vorikonasool ^{a,b,h} (400 mg kaks korda ööpäevas / 200 mg kaks korda ööpäevas) (CYP3A tugev inhibiitor)	Lenakapaviir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Lenakapaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Itrakonasool Ketokonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Lenakapaviiri plasmakontsentratsioon võib itrakonasooli või ketokonasooliga koos manustamisel suurenedada.	
H2-RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Famotidiin ^{a,b} (40 mg üks kord ööpäevas, 2 tundi enne lenakapaviiri)	Famotidiin: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Famotidiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Mõju kontsentratsioonile AUC, C _{max} -i keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus lenakapaviiriga koos manustamise kohta
SUUKAUDSED VÕI PIKA TOIMEAJAGA RASESTUMISVASTASED AINED		
Pika toimeajaga rasestumisvastased ained: Medroksüprogesteroonatsetaat Etonogestreel Noretisteroonenantaat	Täheldatud andmed ei näita pika toimeajaga rasestumisvastaste ainete kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi.	Suukaudsete või pika toimeajaga rasestumisvastaste ainete annuse kohandamine ei ole vajalik.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid: Etünnüülöstradiool Progestiinid	Koostoimeid ei ole uuritud. Suukaudsete rasestumisvastaste ainete plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	
SUGUHORMOONID (naiselikkuse või mehelikkuse suurendamiseks)		
Östradiool Testosteroon	Täheldatud andmed ei näita kliiniliselt olulisi muutusi östradiooli ja testosterooni kontsentratsioonides.	Nende suguhormoonide annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antiandrogeenid Progestogeen	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib lenakapaviiriga koos manustamisel suurened.	

- a Tühja kõhuga.
- b See uuring viidi läbi 300 mg lenakapaviiri ühekordse suukaudse annusega.
- c Täis kõhuga.
- d Need retroviirusvastased ravimid on viidatud ensüümide/transporterite sondid ning neid ei tohi koos lenakapaviiriga kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutada.
- e Uuring viidi läbi 600 mg lenakapaviiri ühekordse annusega pärast küllastusskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas 2 päeva jooksul; lenakapaviiri ühekordsed 600 mg annused manustati suu kaudu koos iga manustatud ravimiga.
- f Tenofoviiralafenamiid teiseb *in vivo* tenofoviiriks.
- g Midasolaami peamine aktiivne metaboliit.
- h See uuring viidi läbi vorikonasooli 400 mg küllastusannusega kaks korda ööpäevas ühe ööpäeva vältel, millele järgnes 200 mg säilitusannus kaks korda ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedustimvõimelised isikud

Raseduda sooviva isikuga tuleb arutada Yeytuo raseduse ajal kasutamise alustamise või jätkamisega seotud kasu ja riske.

Rasedus

Lenakapaviiri kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud (130 raseda andmed). Yeytuot kasutanutel oli raseduse ebasoodsa lõpptulemuse esinemissagedus sarnane esinemissagedusega üldpopulatsioonis.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Yeytuo kasutamist võib kaaluda raseduse ajal vaid juhul, kui selle eeldatav kasu kaalub üles sellega seotud võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Lenakapaviiri sisaldub rinnapiimas. Lenakapaviiri tuvastati väikeses koguses imikutel, keda imetasid Yeytuo kasutamise ajal rasestunud isikud (vt lõik 5.2). Andmed lenakapaviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

Yeytuo kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, kui sellest saadav eeldatav kasu ületab potentsiaalset riski lapsele.

Fertiilsus

Lenakapaviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud lenakapaviiri toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yeytuo eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Uuringutes PURPOSE 1 ja PURPOSE 2 ei täheldatud lenakapaviiri suu kaudu võtmisel kõrvaltoimeid ei täiskasvanutel ega noorukitel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb isikut jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes. Yeytuo üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja isiku kliinilise seisundi jälgimist. Kuna lenakapaviir seondub tugevalt valkudega, ei eritu see tõenäoliselt dialüüsiga olulisel määral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX31

Toimemehhanism

Lenakapaviir on mitmeastmeline selektiivne HIV-1 kapsiidifunktsiooni inhibiitor, mis seondub vahetult kapsiidivalgu (*capsid protein*, CA) alamühikute piirpinnaga. Lenakapaviir inhibeerib HIV-1 replikatsiooni, häirides mitmeid olulisi viiruse elutsükli etappe, sh HIV-1 proviraalse DNA kapsiidvahendatud sisenemist tuuma (blokeerides kapsiidiga seonduvaid seda tuuma importivaid valke), viiruse moodustumist ja vabastamist (häirides Gag/GagPol-funktsiooni, vähendades CA alamühikute produktsiooni) ja kapsiidi tuuma moodustumist (häirides kapsiidi alamühiku assotsieerumiskiirust, nii et tekivad väärarenenud kapsiidid).

Viirusvastane toime ja selektiivsus *in vitro*

Lenakapaviiri viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinidesperifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4⁺ T-lümfotsüütides. EC₅₀ ja selektiivsuse (CC₅₀/EC₅₀) väärtused olid metsikut tüüpi (*wild-type*, WT) HIV-1 puhul vastavalt vahemikus 30 kuni 190 pM ja 140 000 kuni > 1 670 000. Lenakapaviiri valgu suhtes kohandatud EC₉₅ oli WT HIV-1 viiruse MT-4 T-rakuliinis 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapaviir näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigi HIV-1 rühmade (M, N, O) suhtes, sh alamtüübid A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapaviir oli HIV-2 isolaatide vastu 15...25 korda vähem aktiivne kui HIV-1 vastu.

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuris valiti lenakapaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega HIV-1 variandid. *In vitro* resistentsusvalikud lenakapaviiriga tuvastasid 7 CA mutatsiooni: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N kas üksi või kaheses kombinatsioonis. Fenotüüpne tundlikkus lenakapaviiri vastu vähenes WT viirusega võrreldes 4 kuni > 3226 korda.

Kliinilistes uuringutes

Uuringu PURPOSE 1 lenakapaviiri rühmas esines 2 uut infektsioonijuhtu (pärast lenakapaviiri kasutamise alustamist HIV-1 kokkupuute-eelseks profülaktikaks tekkinud infektsioonid). Mõlemad infektsioonid tekkisid pärast esmast analüüsi. Ühe osaleja viiruse genotüüpimisel ei leitud lenakapaviiriresistentsusega seotud kapsiidide asendusi. Teisel osalejal oli viiruskoormus genotüüpimiseks liiga väike.

Uuringu PURPOSE 2 lenakapaviiri rühmas esines 3 uut infektsiooni. Üks infektsioon tekkis pärast esmast analüüsi. Lenakapaviiriresistentsusega seotud kapsiidide asendustega viirusi leiti 3 osalejal, kahel N74D-ga ja ühel Q67H/K70R-iga.

Ristresistentsus

Lenakapaviiri *in vitro* viirusvastane toime määrati laia spektri HIV-1 kohtspetsiifiliste mutantide ja patsientidelt saadud HIV-1 isolaatide suhtes, mis olid resistentsed 4 peamise retroviirusvastaste ainete rühma vastu (NRTI-d, NNRTI-d, INSTI-d ja PI-d; n = 58), samuti küpsemise inhibiitorite vastu resistentsete viiruste (n = 32) ja sisenemise inhibiitorite (*entry inhibitors*, EI) rühma (fostemsaviir, ibalizumab, maravirok ja enfuvirtiidi; n = 42) suhtes. Need andmed osutasid, et lenakapaviir jäi kõigi testitud variantide suhtes täielikult aktiivseks, näidates mittekattuvat resistentsusprofiili. Lisaks ei mõjutanud loomulikult esinevate Gag-polümorfismide olemasolu lenakapaviiri viirusvastast toimet patsiendiisolaatides.

Toime elektrokardiogrammile

Paralleelülesehitusega põhjalikus QT/QTc uuringus ei olnud lenakapaviiril kliiniliselt olulist toimet QTcF-intervallile. Supraterapeutilistel lenakapaviiri kontsentratsioonidel (16 korda suuremad kui lenakapaviiri terapeutilised kontsentratsioonid) oli QTcF-intervalli ennustatav keskmine suurenemine (usaldusvahemiku ülemised 90%) 2,6 (4,8) ms ning lenakapaviiri täheldatud plasmakontsentratsioonide ja QTcF-i muutuse vahel seost ei olnud (p = 0,36).

Kliinilised andmed

Lenakapaviiri efektiivsust ja ohutust HIV-1-ga nakatumise ennetamisel hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud rahvusvahelises uuringus (PURPOSE 1 ja PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Uuring viidi läbi seksuaalselt aktiivsetel paiksoolistel naistel. Osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati suhtega 2 : 2 : 1 kas lenakapaviiri soovitatud annustamisskeemi järgi (vt Yeytuo süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte tabel 1, lõik 4.2; n = 2134), üks kord ööpäevas emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (FTC/TAF) (n = 2136) või üks kord ööpäevas emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati (FTC/TDF) (n = 1068).

Osalejate vanuse mediaan oli 21 aastat (vahemik 16...26) ning 99,9% neist olid mustanahalised. Randomiseeritud osalejate näitajad olid uuringu alguses sarnased skriinitud populatsiooni omadega.

Lenakapaviiri efektiivsus tõestati, võrreldes HIV-1 esinemissagedust lenakapaviiri rühmas HIV-1 esinemissagedusega FTC/TDF-i rühmas. Uusi HIV-1 infektsioone lenakapaviiri rühmas ei esinenud (0%) võrreldes 16-ga (1,5%) FTC/TDF-i rühmas. Tõestati lenakapaviiri paremus, mis väljendus HIV-1-ga nakatumise riski 100% vähendamises võrreldes FTC/TDF-iga (tabel 3).

Tabel 3. HIV-1 infektsiooniga seotud üldised tulemusnäitajad uuringus PURPOSE 1

	Lenakapaviir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Kordajate suhe (95% CI)
Inimaastad	1939	949	-
HIV-1 infektsioonid (esinemissagedus 100 inimaasta kohta)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapaviir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = (confidence interval) usaldusvahemik

PURPOSE 2

Uuring viidi läbi seksuaalselt aktiivsetel paiksoolistel meestel, transsoolistel naistel, transsoolistel meestel ja mittebinaarse sooidentiteediga isikutel. Osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati suhtega 2 : 1 kas lenakapaviiri soovitatud annustamisskeemi kohaselt (vt Yeytuo süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte tabel 1, lõik 4.2; n = 2179) või üks kord ööpäevas FTC-d/TDF-i (n = 1086).

Osalejate mediaanvanus oli 29 aastat (vahemik 17...74); 33% olid valgenahalised; 27% mustanahalised, 13% aasialased; 63% hispaania/latiino päritolu; 22% alternatiivse sooidentiteediga (transsoolised naised, transsoolised mehed ja mittebinaarse sooidentiteediga isikud) ning 1% vanemad kui 65-aastased. Randomiseeritud osalejate näitajad olid uuringu alguses sarnased skriinitud populatsiooni omadega.

Lenakapaviiri efektiivsus tõestati, võrreldes HIV-1 esinemissagedust lenakapaviiri rühmas HIV-1 esinemissagedusega FTC/TDF-i rühmas. Uusi HIV-1 infektsioone täheldati 2 (0,1%) osalejal lenakapaviiri rühmas võrreldes 9 (0,8%) osalejaga FTC/TDF-i rühmas. Tõestati lenakapaviiri paremus, mis väljendus riski 89% vähenemises võrreldes FTC/TDF-iga (tabel 4). HIV-1 infektsioonid kahel lenakapaviiri saanud osalejal diagnoositi standardse seroloogilise HIV testiga.

Tabel 4. HIV-1 infektsiooniga seotud üldised tulemusnäitajad uuringus PURPOSE 2

	[Lenakapaviir] n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Kordajate suhe (95% CI)
Inimaastad	1938	967	-
HIV-1 infektsioonid (esinemissagedus 100 inimaasta kohta)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapaviir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = usaldusvahemik

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lenakapaviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Subkutaanne manustamine

Lenakapaviiri absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist oli populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal 91%. Subkutaanselt manustatav lenakapaviir moodustab manustamiskohale naha alla ravimidepoo, millest lenakapaviir aeglaselt vabaneb, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 84 päeva pärast annustamist.

Suukaudne manustamine

Pärast suukaudset manustamist imendub lenakapaviir kiiresti, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati ligikaudu 4 tundi pärast lenakapaviiri manustamist. Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal on lenakapaviiri absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist väike (ligikaudu 4...7%). Lenakapaviir on P-gp substraat.

Lenakapaviiri AUC, C_{max} ja T_{max} olid pärast väherasvase (~400 kcal, 25% rasva) või suure rasvasisaldusega (~1000 kcal, 50% rasva) söögi manustamist võrreldavad tühja kõhuga manustamisega. Lenakapaviiri võib suukaudselt manustada toidust olenemata.

Farmakokineetilised parameetrid

Populatsioonifarmakokineetika hinnangulised parameetrid pärast lenakapaviiri suukaudset ja subkutaanset manustamist täiskasvanud ja noorukitest (kehakaaluga vähemalt 35 kg) osalejatele on esitatud tabelis 5. Lenakapaviiri subkutaansel manustamisel kõhu või reie piirkonda saavutati sarnased kontsentratsioonid.

Tabel 5. Lenakapaviiri farmakokineetilised parameetrid pärast lenakapaviiri suukaudset ja subkutaanset manustamist täiskasvanutele ja noorukitele

Parameetri keskmine väärtus (%CV) ^{a,b}	1. päevast kuni 26. nädala lõpuni	Tasakaalukontsentratsiooni korral
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{min} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = (coefficient of variation) variatsioonikordaja

a Simuleeritud kontsentratsioonid vastavalt populatsioonifarmakokineetika analüüsile.

b Lenakapaviiri keskmised plasmakontsentratsioonid saavutasid 4-kordse inhibeeriva taseme (*inhibitory quotient* 4, IQ4; 4 korda suurem valguga kohandatud 95% efektiivsest kontsentratsioonist *in vitro*), millega kaasneb 2. päevaks nõutavate algannuste oluline viirusvastane toime, mis püsib üle IQ4 kogu 26-nädalase annustamisintervalli kestel.

Jaotumine

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal oli lenakapaviiri jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral 1657 liitrit. Lenakapaviir seondub tugevalt plasmavalkudega (99,8%).

Biotransformatsioon

Pärast radioaktiivselt märgistatud lenakapaviiri ühekordset intravenooset annust tervetele osalejatele väljus 76% kogu radioaktiivsusest väljaheitega ja < 1% uriiniga. Lenakapaviir sisaldus peamiselt muutumatul kujul plasmas (69%) ja väljaheites (33%). Ainevahetusel oli lenakapaviiri eritumises väiksem osa. Lenakapaviir metaboliseerus oksüdatsiooni, N-dealkülatsiooni, hüdrogenatsiooni, amiidhüdrolüüsi, glükuronisatsiooni, heksooskonjugatsiooni, pentooskonjugatsiooni ja glutatioonkonjugatsiooni teel, peamiselt CYP3A ja UGT1A1 vahendusel. Ükski metaboliit vereringes ei moodustanud > 10% ravimiga seotud plasmakontsentratsioonist.

Eritumine

Poolväärtusaja mediaan pärast suukaudset ja subkutaanset manustamist oli vastavalt 10...12 päeva ning 8...12 nädalat. Lenakapaviiri süsteemne kliirens oli populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal 3,4 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lenakapaviiri ühekordse annuse farmakokineetika pärast suukaudset manustamist on mittelineaarne ning annusevahemikus 50...1800 mg oli see vähem kui annusega proportsionaalne.

Lenakapaviiri ühekordse annuse farmakokineetika pärast subkutaanset süsti (309 mg/ml) on annusevahemikus 309...927 mg annusega proportsionaalne.

Muud erirühmad

Vanus, sugu, sooidentiteet, rass, etniline päritolu ja kehakaal

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, milles kasutati andmeid uuringutest täiskasvanutel, sealhulgas vähesel arvul eakatel osalejatel ($n = 19$; ≥ 65 kuni 78 aastat), ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg, ei tuvastatud lenakapaviiri kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse, sünnil määratud soo, sooidentiteedi, rassi, etnilise päritolu ega kehakaalu põhjal.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ühekordse 300 mg suukaudse lenakapaviiri annuse farmakokineetikat hinnati spetsiaalses I faasi uuringus maksafunktsiooni mõõduka kahjustusega osalejatel (Childi-Pugh' klass B). Maksafunktsiooni mõõduka kahjustusega osalejatel (Childi-Pugh' klass B) olid lenakapaviiri keskmise kontsentratsiooni (kogu ja seondumata) AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 1,47...2,84 korda ja 2,61...5,03 korda kõrgemad kui normaalse maksafunktsiooniga osalejatel. Seda tõusu ei loeta aga lenakapaviiri kontsentratsiooni ja ravivastuse suhte alusel kliiniliselt oluliseks. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) isikutel ei ole lenakapaviiri farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Lenakapaviiri ühekordse 300 mg suukaudse annuse farmakokineetikat hinnati raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 15 ja < 30 ml/minutis) osalejatel läbi viidud spetsiaalses uuringus. Raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejate puhul lenakapaviiri kontsentratsioon tõusis võrreldes normaalse neerufunktsiooniga osalejatega (AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 84% ja 162%), ent seda tõusu ei loetud kliiniliselt oluliseks. Lõppfaasis neeruhaigusega isikutel, sh dialüüsi saavatel isikutel (vt lõik 4.2), ei ole lenakapaviiri farmakokineetikat uuritud. Kuna lenakapaviir seondub ligikaudu 99,8% valkudega, dialüüs lenakapaviiri kontsentratsiooni eeldatavalt ei muuda.

Rasedus

Raseduse ajal ja pärast sünnitust lenakapaviiri kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud võrreldes lenakapaviiri kontsentratsioonidega mitterasedatel osalejatel.

Imetamine

Yeytuot kasutanud osalejatel (n = 102 sobitatud paari) oli rinnapiimas ja ema plasmas sisalduva lenakapaviiri kontsentratsiooni suhte mediaan (Q1; Q3) 0,52 (0,38; 0,77). Imikutel (n = 98) oli plasmakontsentratsiooni mediaan (Q1; Q3) 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) ning plasmakontsentratsiooni mediaan (Q1; Q3) sobitatud emadel (n = 96) oli 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Yeytuo kasutamisel imetamise ajal oli imikute ja emade (n = 98 sobitatud paari) lenakapaviiri plasmakontsentratsioonide suhte mediaan (Q1, Q3) 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud lenakapaviiri mutageensust ega klastogeensust.

Lenakapaviir ei olnud kantserogeenne 6-kuulises uuringus rasH2 transgeensete hiirtega annustel kuni 300 mg/kg iga 13 nädala järel, mille tagajärjel tekkiv kontsentratsioon oli ligikaudu 88 korda suurem inimestel soovitatava annuse järel tekkivast kontsentratsioonist.

2-aastases kantserogeensuse uuringus rottidel täheldati loomadel, kellele manustati annus 927 mg/kg iga 13 nädala järel, ravist lenakapaviiriga põhjustatud süstekohas esineva fibroosi ja põletikuga seotud subkutaanseid esmaseid sarkoome. 11/110 loomal tekkisid sarkoomid suure annuse korral, kusjuures igal loomal oli kuni 16 süstekohta – mis vastas < 1% esinemissagedusele kõigist süstekohtadest loomadel suure annuse korral. Ravimikontsentratsioone süstekoha ravimidepoos on raske kindlaks teha, kuid süsteemselt vastab annus 927 mg/kg 44-kordsele kontsentratsioonile inimesel soovitatava annuse korral. Täheldatud kõrvaltoimeteta tasemel vastab annus 309 mg/kg 25-kordsele kontsentratsioonile inimesel soovitatava annuse korral. Rottidel kaldubki tekkima subkutaanses süstekohas sarkoom, kuid selle leiu kliinilist olulisust ei saa välistada, arvestades ravimidepoo pikaajalist püsimist inimestel. Lenakapaviiri süsteemse kontsentratsiooniga ühegi annuse korral kasvaja ei seostatud.

Tiinuse ajal lenakapaviiriga ravitud emaste rottide ja küülikute järeltulijatel ei esinenud toksikoloogiliselt olulisi toimeid arengu tulemusnäitajate osas.

Rottidel lenakapaviiri kontsentratsioon kuni 9 korda (isasloomadel) ja 6 korda (emasloomadel) üle inimestele soovitatava annuse ei mõjutanud isaste ja emaste fertiilsust. Rottidel ja küülikutel ei mõjutanud embrüofetaalset arengut kontsentratsioonid vastavalt kuni 20 ja 159 korda üle inimestele soovitatava annuse. Rottidel ei mõjutanud kontsentratsioonid kuni 6 korda üle inimestele soovitatava annuse sünnieelset ega -järgset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Kopovidoon
Magneesiumstearaat (E572)
Poloksameer

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Raudoksiid, kollane (E172)
Raudoksiid, must (E172)
Raudoksiid, punane (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Yeytuo tabletid on pakitud valgesse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelitesse, mis sisaldavad polüesterspiraali ja silikageelist desikanti. Igal pudelil on lapsekindel pideva keermega polüpropüleenkork ja hermeetiline alumiiniumiga kaetud isoleerkiht. Pakendis on 4 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1976/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (SÜSTELAHUS)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yeytuo 464 mg süstelahus
lenakapaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks üheannuseline viaal sisaldab naatriumlenakapaviiri koguses, mis vastab 463,5 mg lenakapaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogooli (E1521) ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

2 üheannuselist viaali
2 süstlanõela
2 süstalt
2 süstenõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1976/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Braille' mitte lisamine aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (SÜSTELAHUS)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Yeytuo 464 mg süstelahus
lenakapaviir
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KASUTUSJUHENDI KAART AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE (SÜSTELAHUS)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yeytuo 464 mg süstelahus
lenakapaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

463,5 mg/1,5 ml

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Ainult tervishoiutöötajatele
KASUTUSJUHEND

VIAAL × 2



SÜSTAL × 2



18 G, 40 mm SÜSTLANÕEL × 2



22 G, 13 mm SÜSTENÕEL × 2



MÄRKUS: kõik komponendid on ühekordseks kasutamiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

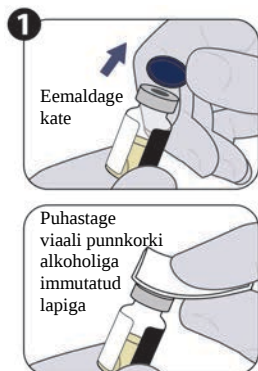
TÄHELEPANU!

- Täieliku annuse saamiseks tuleb teha **KAKS 1,5 ml süsti**.
- 18 G nõel on **ainult lahuse väljatõmbamiseks**.

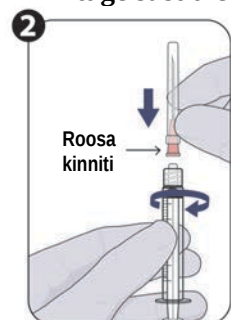
Veenduge, et:

- viaal ja ettevalmistatud süstal sisaldavad **kollast või pruuni lahust, ilma nähtavate osakesteta**;
- sisu **ei ole kahjustatud**;
- ravim **ei ole aegunud**.

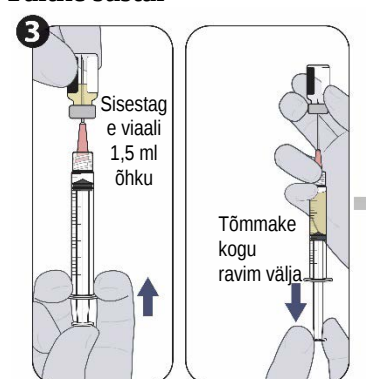
Viaali ettevalmistamine



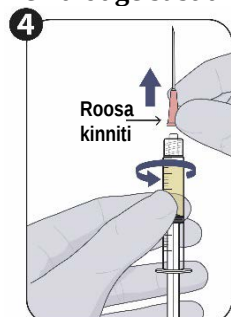
Kinnitage süstlale 18 G süstlanõel



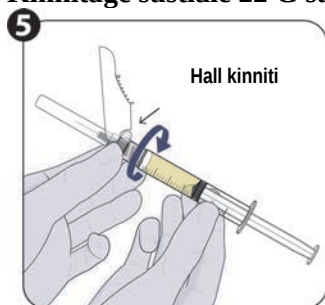
Täitke süstal



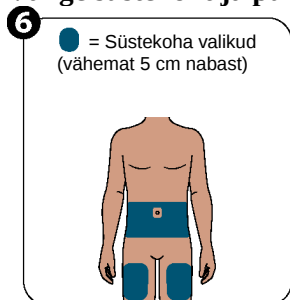
Eemaldage süstlast 18 G süstlanõel



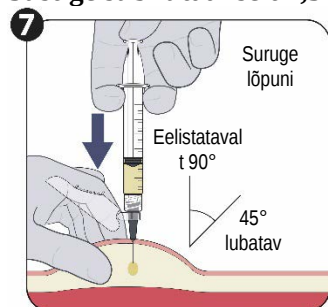
Kinnitage süstlale 22 G süstenõel, väljutage õhumullid ja eeltäitke 1,5 ml-ni



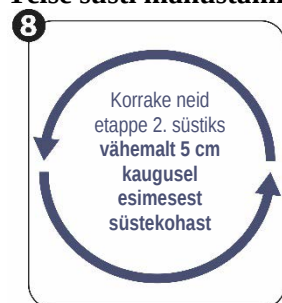
Valige süstekoht ja puhastage see



Süstige subkutaanselt 1,5 ml Yeytuot



Teise süsti manustamine



VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI ETIKETT (ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yeytuo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lenakapaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumlenakapaviiri koguses, mis vastab 300 mg lenakapaviirile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

4 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1976/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Yeytuo [Ainult karp]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit [Ainult karp]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN
[Ainult karp]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yeytuo 464 mg süstelahus lenakapaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yeytuo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Yeytuot
3. Kuidas Yeytuot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yeytuot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yeytuo ja milleks seda kasutatakse

Yeytuo sisaldab toimeainena lenakapaviiri. See on pika toimeajaga retroviirusvastane ravim, mida nimetatakse kapsiidi inhibiitoriks. Yeytuos toimeainena sisalduv lenakapaviir seondub HIV-1 viiruse väliskihi valkudega, takistades selle paljunemis- ja levimisvõimet.

Yeytuot kasutatakse **HIV-1 infektsiooni ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel** kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurenenud HIV-1-ga nakatumise risk. Seda nimetatakse *kokkupuute-eelseks profülaktikaks*. Seda tuleb kasutada koos ohutu seksuaalkäitumisega.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Yeytuot

Yeytuot ei tohi saada,

- kui olete lenakapaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui te **ei tea, kas teil on HIV. Teile tuleb teha test** veendumaks, et teil ei ole juba HIV-i enne ravi alustamist Yeytuoga. Yeytuo võib ennetada HIV-i ainult sel juhul, kui teil seda veel ei ole;
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
 - **karbamasepiin, fenütoiin**, mida kasutatakse krampihoogude ennetamiseks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul.

→ **Te ei tohi saada Yeytuot ja teatage sellest otsekohe oma arstile**, kui arvate, et mõni neist kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Ainult Yeytuo võtmine ei pruugi teid HIV-i eest kaitsta. Võtke Yeytuo kasutamise ajal täiendavaid meetmeid, mis aitaksid HIV-i ennetada.**

- Käituge seksuaalsuhetes alati turvaliselt. Kasutage seemnevedeliku, tupevedelike või verega kokkupuutumise vähendamiseks kondoomi.
 - Ärge jagage teistega ega kasutage korduvalt süstenõelu ega muid süstevahendeid või ravimite manustamisvahendeid.
 - Laske end testida sugulisel teel levivate infektsioonide, nt süüfilise ja gonorröa suhtes. Need infektsioonid hõlbustavad HIV-iga nakatumist.
- **Laske end HIV-i suhtes testida**, kui arst või meditsiiniõde seda ütleb. Enne Yeytuo kasutamise alustamist ja enne iga süsti tuleb teid testida veendumaks, et olete selle ravimi saamise ajal HIV-negatiivne.
 - **Minge kõigile arstivisiitidele kohale**, et saada Yeytuo süstid õigeaegselt. Kui kaalute süstide saamise lõpetamist, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega – lõpetamine võib suurendada HIV-iga nakatumise riski. Kui lõpetate süstide saamise või jätate oma ettenähtud süstid vahele, võib teil olla vaja võtta muid ravimeid või meetmeid HIV-i saamise riski ja viiruse võimaliku resistentsuse tekke riski vähendamiseks.
 - **Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele**, kui arvate, et võisite HIV-iga nakatuda. Teile võib olla vaja teha veel analüüse, et veenduda, et teil siiski ei ole HIV-i.
 - Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti HIV-iga nakatunud. Need võivad olla HIV-infektsiooni nähud:
 - väsimus;
 - palavik;
 - liigese- või lihasevalu;
 - peavalu;
 - oksendamine või kõhulahtisus;
 - lööve;
 - öised higistamised;
 - kaela või kubeme lümfisõlmede suurenemine.

→ **Teatage oma arstile või meditsiiniõele igast gripilaadsest haigusest**, mis tekib kas kuu jooksul enne Yeytuo kasutamise alustamist või ükskõik millal Yeytuo võtmise ajal.

Kui teil on lisaküsimusi HIV-i ennetamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- **Yeytuo süstelahus on pika toimeajaga ravim**
Kui lõpetate Yeytuo süstide saamise, võib lenakapaviir (Yeytuos sisalduv toimeaine) jääda teie organismi veel aastaks või kauemaks pärast viimast süsti, kuid selle sisaldus teie organismis võib olla liiga väike, et teid HIV-i eest kaitsta.
- **Reaktsioonid Yeytuo süstekohas**

→ Süstekohas võib tekkida kõvastunud kogum või tükk. Mõnel juhul on need tükid püsinud kauem kui aasta ja mõnel juhul ei pruugigi need kaduda. Kui see ei ole järgmise süsti ajaks kadunud, teatage sellest oma arstile. Lisateabe saamiseks vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit isikutele kehakaaluga alla 35 kg, sest selle kasutamist neil isikutel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Yeytuo

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Yeytuo võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib takistada Yeytuo või muude ravimite asjakohast toimimist või muuta võimalikke kõrvaltoimeid tugevamaks.

Mõnel juhul võib arstil või meditsiiniõel tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida ei tohi kunagi koos Yeytuoga võtta:

- **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks;
- **karbamasepiin, fenütoiin**, mida kasutatakse krampihoogude ennetamiseks;
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul.

→ Kui võtate ükskõik millist neist ravimitest, **ei tohi te Yeytuo süstelahust saada ja teatage sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.**

Eelkõige pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks, ja mis sisaldavad:
 - rifabutiini või rifapentiini;
- krambivastased ravimid epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks, mis sisaldavad:
 - okskarbasepiini või fenobarbitaali;
- ravimid, millega ravitakse migreeni ja mis sisaldavad:
 - dihidroergotamiini või ergotamiini;
- ravimid, millega ravitakse impotentsust ja pulmonaalset hüpertensiooni ja mis sisaldavad:
 - sildenafili või tadalafilit;
- ravimid, millega ravitakse impotentsust ja mis sisaldavad:
 - vardenafiili;
- kortikosteroidid (nimetatakse ka steroidideks), mida võetakse suukaudselt või süstitakse ja millega ravitakse allergiaid, põletikulisi soolehaigusi ja muid haigusi, mille puhul kehas on põletik, ja mis sisaldavad:
 - deksametasooni või hüdrokortisooni/kortisooni;
- ravimid, millega alandatakse kolesteroolitaset ja mis sisaldavad:
 - lovastatiini või simvastatiini;
- antiarütmikumid, millega ravitakse südameprobleeme ja mis sisaldavad:
 - digoksiini;
- ravimid, mis aitavad magada ja mis sisaldavad:
 - midasolaami või triasolaami;
- antikoagulandid, millega ennetatakse ja ravitakse verehüübeid ja mis sisaldavad:
 - rivaroksabaani, dabigatraani või edoksabaani.

→ **Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest** või kui alustate nende ravimite võtmist Yeytuo kasutamise ajal. Ärge lõpetage ravi ilma arsti või meditsiiniõega nõu pidamata.

Yeytuo on pika toimeajaga ravim. Kui te otsustate pärast arsti või meditsiiniõega nõu pidamist selle ravimi kasutamise lõpetada, peate arvestama, et lenkapaviiri võib väheses koguses teie organismi alles jääda veel mitmeks kuuks pärast viimast süsti. See väike lenkapaviirisaldus teie organismis võib mõjutada teatud teiste ravimite toimet, kui võtate neid 9 kuu jooksul alates viimasest Yeytuo süstist. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt, kas muid ravimeid võib ohutult võtta pärast Yeytuo kasutamise lõpetamist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Yeytuo eeldatavalt ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Yeytuo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes süstis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Yeytuot manustatakse

Enne Yeytuo kasutamise alustamist ja enne iga süsti **peab teie HIV-testi tulemus olema negatiivne**.

Yeytuo kasutamise alustamisel võtate suu kaudu tablette ning teie arst või meditsiiniõde teeb teile nahaaluseid (subkutaanseid) süste. Pärast seda saate iga 6 kuu järel süste.

1. päev

- **Kaks tabletti** suu kaudu. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.
- **Kaks süsti**, mille teeb teie arst või meditsiiniõde. Kaks süsti tehakse järjest vähemalt 5 cm vahega ning neid võib teha kõhu või reie piirkonda.

2. päev

- **Kaks tabletti** suu kaudu, nagu eespool kirjeldatud.

Iga 6 kuu järel

- **Kaks süsti**, mille teeb teie arst või meditsiiniõde, nagu eespool kirjeldatud.

Kui teil on raske tabletti tervelt alla neelata, võite selle poolitada. Täieliku annuse saamiseks võtke mõlemad tabletipooled järjest. Ärge säilitage poolitatud tabletti.

Peate kindlasti käima iga 6 kuu (26 nädala) järel plaanilistel visiitidel, et saada Yeytuo süste. See aitab teid jätkuvalt HIV-i saamise eest kaitsta.

- Leppige oma arsti või meditsiiniõdega kokku visiidi ajaks, et saaksite kindlasti järgmised süstid õigeaegselt.
- Järgmised süstid peate saama 28 nädala jooksul pärast viimast süsti.

Kui te saate Yeytuo süste rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega on ebatõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju. Kui teil on kahtlusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Kui Yeytuo süstimise visiit jääb vahele

- Kui arvate, et te ei saa süstimisvisiidile minna, helistage niipea kui võimalik arstile või meditsiiniõdele, et arutada oma võimalusi. Kui teil on vaja ettenähtud süstimisvisiit edasi lükata, on võimalik selle asemel ajutiselt Yeytuo tablette võtta.
- **Yeytuo tablettide kasutamine, kui on vaja süstimisvisiit edasi lükata**
 - **Võtke iga 7 päeva järel üks tablett suu kaudu kuni süstide jätkamiseni.** Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
 - Tähtis on jätkata Yeytuo kasutamist arsti või meditsiiniõde soovitude kohaselt.

Kui jätate tabletid võtmata või oksendate need välja, lugege Yeytuo tablettide pakendi infolehest, mida peaksite tegema.

Ärge lõpetage Yeytuo kasutamist ilma oma arsti või meditsiiniõega nõu pidamata

Jätkake Yeytuo süstide saamist seni, kuni arst või meditsiiniõde seda soovitab. Ärge lõpetage selle kasutamist enne, kui teie arst või meditsiiniõde seda soovitab. Yeytuo süstide või tablettide vahelejätmine suurendab HIV-i saamise riski.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedad kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- **Reaktsioonid Yeytuo süstekohas**

Need sümptomid võivad olla:

- kõvastunud mass või tükk, mis võib püsida kauem kui muud reaktsioonid süstekohas või ei pruugigi kaduda;
- valu ja ebamugavus;
- põletikuline reaktsioon, nt punetus, sügelus ja paistetus;
- lahtine haavand nahal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yeytuot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yeytuo sisaldab

Toimeaine on lenakapaviir. Üks ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 463,5 mg lenakapaviiri.

Teised koostisosad on

makrogool (E1521), süstevesi.

Kuidas Yeytuo välja näeb ja pakendi sisu

Yeytuo süstelahus (süstevedelik) on selge kollane või pruun lahus, milles ei ole nähtavaid osakesi. Yeytuo on saadaval kahes klaasviaalis, mis mõlemad sisaldavad 1,5 ml süstelahust. Need viaalid kuuluvad annustamiskomplekti, kuhu kuuluvad veel 2 süstlanõela (mis võimaldavad arstil või meditsiiniõel Yeytuo viaalist välja tõmmata), 2 ühekordselt kasutatavat süstalt ja 2 süstenõela.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Kasutusjuhend – Yeytuo 464 mg süstelahus**

Pakend sisaldab

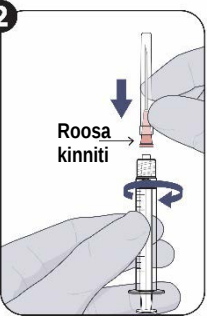
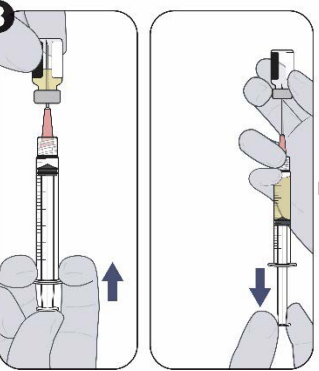
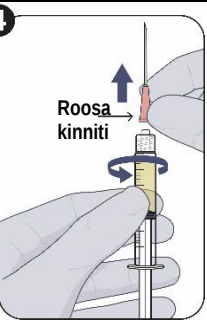
2 × viaali	
2 × süstalt	
2 × 18 G, 40 mm süstlanõela	
2 × 22 G, 13 mm süstenõela	

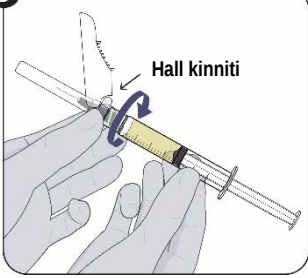
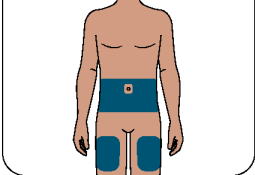
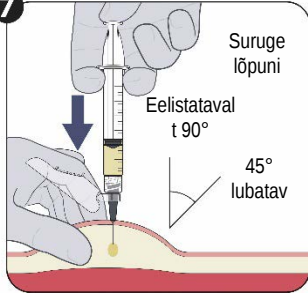
Kõik komponendid on ühekordselt kasutatavad.

Täisannuseks on vaja teha **kaks 1,5 ml süsti**. 18 G nõel on **ainult lahuse väljatõmbamiseks**.

Veenduge, et:

- viaal sisaldab **kollast või pruuni lahust ilma osakesteta**;
- ravim **ei ole saanud kahjustada**;
- ravim **ei ole aegunud**.

1. Viaali ettevalmistamine	
	Eemaldage kate.
	Puhastage viaali punnkorki alkoholilapiga.
2. Kinnitage süstlale 18 G süstlanõel	
	
3. Täitke süstal	
	• Sisestage viaali 1,5 ml õhku. • Tõmmake kogu ravim välja.
4. Eemaldage süstlalt 18 G süstlanõel	
	

5. Kinnitage süstlale 22 G süstenõel, väljutage õhumullid ja eeltäitke 1,5 ml-ni	
5 	
6. Valige süstekoht ja puhastage see	
6 ● = Süstekoha valikud (vähemalt 5 cm nabast) 	Süstekoha valikud (vähemalt 5 cm nabast)
7. Süstige subkutaanselt 1,5 ml Yeytuot	
7 	
8. Teise süsti manustamine	
8 	

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yeytuo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid lenakapaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yeytuo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yeytuo võtmist
3. Kuidas Yeytuot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yeytuot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yeytuo ja milleks seda kasutatakse

Yeytuo sisaldab toimeainena lenakapaviiri. See on pika toimeajaga retroviirusvastane ravim, mida nimetatakse kapsiidi inhibiitoriks. Yeytuos toimeainena sisalduv lenakapaviir seondub HIV-1 viiruse väliskihi valkudega, takistades selle paljunemis- ja levimisvõimet.

Yeytuot kasutatakse **HIV-1 infektsiooni ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel** kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel on suurenenud HIV-1-ga nakatumise risk. Seda nimetatakse *kokkupuute-eelseks profülaktikaks*. Seda tuleb kasutada koos ohutu seksuaalkäitumisega.

Teie arst juhendab teid võtma Yeytuo tablette, enne kui teile tehakse esimesed Yeytuo süstid.

Kui saate Yeytuo süstid, kuid peate teadaolevalt oma plaanilised Yeytuo süstid vahele jätma, võite võtta nende asemel Yeytuo tablette, kuni saate süstidega jätkata (vt lõik 3).

2. Mida on vaja teada enne Yeytuo võtmist

Yeytuot ei tohi võtta,

- kui olete lenakapaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui te **ei tea, kas teil on HIV**. Teile tuleb teha test veendumaks, et teil ei ole juba HIV-i enne ravi alustamist Yeytuoga. Yeytuo võib ennetada HIV-i ainult sel juhul, kui teil seda veel ei ole;
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
 - **karbamasepiin, fenütoiin**, mida kasutatakse krampihooegade ennetamiseks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul.

→ Te ei tohi saada Yeytuot ja teatage sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et mõni neist kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Ainult Yeytuo võtmine ei pruugi teid HIV-i eest kaitsta. Võtke Yeytuo kasutamise ajal täiendavaid meetmeid, mis aitaksid HIV-i ennetada.**
 - Käituge seksuaalsuhtes alati turvaliselt. Kasutage seemnevedeliku, tupevedelike või verega kokkupuutumise vähendamiseks kondome.
 - Ärge jagage teistega ega kasutage korduvalt süstenõelu ega muid süstevahendeid või ravimite manustamisvahendeid.
 - Laske end testida sugulisel teel levivate infektsioonide, nt süüfilise ja gonorröa suhtes. Need infektsioonid hõlbustavad HIV-iga nakatumist.
- **Laske end HIV-i suhtes testida**, kui arst või meditsiiniõde seda ütleb. Enne Yeytuo kasutamise alustamist ja enne iga süsti tuleb teid testida veendumaks, et olete selle ravimi saamise ajal HIV-negatiivne.
- **Minge kõigile arstivisiitidele kohale**, et saada Yeytuo süstid õigeaegselt. Kui kaalute süstide saamise lõpetamist, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega – lõpetamine võib suurendada HIV-iga nakatumise riski. Kui lõpetate süstide saamise või jätate oma ettenähtud süstid vahele, võib teil olla vaja võtta muid ravimeid või meetmeid HIV-i saamise riski ja viiruse võimaliku resistentsuse tekke riski vähendamiseks.
- **Õelge kohe oma arstile või meditsiiniõele**, kui arvate, et võisite HIV-iga nakatuda. Teile võib olla vaja teha veel analüüse, et veenduda, et teil siiski ei ole HIV-i.
- Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti HIV-iga nakatunud. Need võivad olla HIV-infektsiooni nähud:
 - väsimus;
 - palavik;
 - liigese- või lihasevalud;
 - peavalu;
 - oksendamine või kõhulahtisus;
 - lööve;
 - öised higistamised;
 - kaela või kubeme lümfisõlmede suurenemine.

→ **Teatage oma arstile või meditsiiniõele igast gripilaadsest haigusest**, mis tekib kas kuu jooksul enne Yeytuo kasutamise alustamist või ükskõik millal Yeytuo võtmise ajal.

Kui teil on lisaküsimusi HIV-i ennetamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit isikutele kehakaaluga alla 35 kg, sest selle kasutamist neil isikutel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Yeytuo

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Yeytuo võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib takistada Yeytuo või muude ravimite asjakohast toimimist või muuta võimalikke kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnel juhul võib arstil või meditsiiniõel tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida ei tohi kunagi koos Yeytuoga võtta:

- **rifampitsiin**, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
- **karbamasepiin, fenütoiin**, mida kasutatakse krampihoogude ennetamiseks;
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul.

→ Kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest, **ärge võtke Yeytuot ja teatage sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.**

Eelkõige pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mida kasutatakse mõningate bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks, ja mis sisaldavad:
 - rifabutiini või rifapentiini;
- krambivastased ravimid epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks, mis sisaldavad:
 - okskarbasepiini või fenobarbitaali;
- ravimid, millega ravitakse migreeni ja mis sisaldavad:
 - dihidroergotamiini või ergotamiini;
- ravimid, millega ravitakse impotentsust ja pulmonaalset hüpertensiooni ja mis sisaldavad:
 - sildenafili või tadalafilit;
- ravimid, millega ravitakse impotentsust ja mis sisaldavad:
 - vardenafiili;
- kortikosteroidid (nimetatakse ka steroidideks), mida võetakse suukaudselt või süstitakse ja millega ravitakse allergiaid, põletikulisi soolehaigusi ja muid haigusi, mille puhul kehas on põletik, ja mis sisaldavad:
 - deksametasooni või hüdrokortisooni/kortisooni;
- ravimid, millega alandatakse kolesteroolitaset ja mis sisaldavad:
 - lovastatiini või simvastatiini;
- antiarütmikumid, millega ravitakse südameprobleeme ja mis sisaldavad:
 - digoksiini;
- ravimid, mis aitavad magada ja mis sisaldavad:
 - midasolaami või triasolaami;
- antikoagulandid, millega ennetatakse ja ravitakse verehüübeid ja mis sisaldavad:
 - rivaroksabaani, dabigatraani või edoksabaani.

→ **Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest või kui alustate nende ravimite võtmist Yeytuo kasutamise ajal.** Ärge lõpetage ravi ilma arsti või meditsiiniõega nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Yeytuo eeldatavalt ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Yeytuo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Yeytuot võtta

Enne Yeytuo kasutamise alustamist ja enne iga süsti **peab teie HIV-testi tulemus olema negatiivne.**

Yeytuo kasutamise alustamisel võtate suu kaudu tablette ning teie arst või meditsiiniõde teeb teile nahaaluseid (subkutaanseid) süste. Pärast seda saate iga 6 kuu järel süste.

1. päev

- **Kaks tabletti** suu kaudu. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.
- **Kaks süsti**, mille teeb teie arst või meditsiiniõde. Kaks süsti tehakse järjest vähemalt 5 cm vahega ning neid võib teha kõhu või reie piirkonda.

2. päev

- **Kaks tabletti** suu kaudu, nagu eespool kirjeldatud.

Iga 6 kuu järel

- **Kaks süsti**, mille teeb teie arst või meditsiiniõde, nagu eespool kirjeldatud.

Kui teil on raske tabletti tervelt alla neelata, võite selle poolitada. Täieliku annuse saamiseks võtke mõlemad tabletipooled järjest. Ärge säilitage poolitatud tabletti.

Peate kindlasti käima iga 6 kuu (26 nädala) järel plaanilistel visiitidel, et saada Yeytuo süste. See aitab teid jätkuvalt HIV-i saamise eest kaitsta.

- Leppige oma arsti või meditsiiniõdega kokku visiidi ajaks, et saaksite kindlasti järgmised süstid õigeaegselt.
- Järgmised süstid peate saama 28 nädala jooksul pärast viimast süsti.

Kui te võtate Yeytuot rohkem, kui ette nähtud

Võtke nõu küsimiseks kohe ühendust arsti, meditsiiniõde või apteekriga. Kui võtate Yeytuot soovitatavast annusest rohkem, võib teil suureneda kõrvaltoimete tekke risk (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Yeytuo tablettide annust võtmata.

Kui te unustate tablette võtta, võtke kohe ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga.

Kui te oksendate 3 tunni jooksul alates Yeytuo tablettide võtmisest, võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõdega ja võtke veel kaks tabletti. Juhul kui te oksendate rohkem kui 3 tundi pärast Yeytuo võtmist, ei ole uue tableti võtmine enne järgmise ettenähtud tableti võtmist või süsti saamist vajalik.

Kui Yeytuo süstimise visiit jääb vahele

- Kui arvate, et te ei saa süstimisvisiidile minna, helistage niipea kui võimalik arstile või meditsiiniõdele, et arutada oma võimalusi. Kui teil on vaja ettenähtud süstimisvisiit vahele jätta, on võimalik selle asemel ajutiselt Yeytuo tablette võtta.
- **Yeytuo tablettide kasutamine, kui on vaja süstimisvisiit vahele jätta**
 - **Võtke iga 7 päeva järel üks tablett suu kaudu kuni süstide jätkamiseni.** Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
 - Tähtis on jätkata Yeytuo kasutamist arsti või meditsiiniõde soovitude kohaselt.

Ärge lõpetage Yeytuo võtmist ilma oma arsti või meditsiiniõdega nõu pidamata.

Võtke Yeytuot nii kaua, kui arst on teile soovitanud. Ärge lõpetage selle kasutamist enne, kui teie arst seda soovitab. Yeytuo süstide või tablettide vahelejätmine suurendab HIV-i saamise riski.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yeytuot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yeytuo sisaldab

Toimeaine on lenakapaviir. Üks tablett sisaldab naatriumlentakapaviiri koguses, mis vastab 300 mg lenakapaviirile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu

Mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), kopovidoon, magneesiumstearaat (E572), poloksameer (vt lõik 2, „Yeytuo sisaldab naatriumi“).

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), raudoksiid, kollane (E172), raudoksiid, must (E172), raudoksiid, punane (E172).

Kuidas Yeytuo välja näeb ja pakendi sisu

Yeytuo õhukese polümeerikattega tabletid on beežid kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI“ ja tableti teisel küljel „62L“. Yeytuo on saadaval pudelis, milles on 4 tabletti. Pudel sisaldab silikageelist desikanti, mis peab jääma pudelisse, et kaitsta tablette. Silikageelist desikant on eraldi pakendis ja seda ei tohi alla neelata.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE TAOTLUSE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.