

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yeytuo 464 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 463,5 mg:aa lenakapaviiria (lenacapavir), 1,5 ml:ssa valmistetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, keltainen tai ruskea liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yeytuo-injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa altistusta edeltävään estohoitoon (PrEP-hoitoon) vähentämään sukupuoliteitse tarttuvan HIV-1-infektion riskiä aikuisilla ja nuorilla, joilla HIV-1-tartunnan riski on suurentunut ja jotka painavat vähintään 35 kg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Yeytuo-valmistetta saa määrätä vain HIV-infektion ennaltaehkäisyyn perehtynyt lääkäri.

Jokaisen injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Kaikille henkilöille on tehtävä HIV-1-seulonta ennen lenakapaviirihoidon aloittamista, ennen jokaista myöhempää injektiota ja myös kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Sekä antigeeni-vasta-aineyhdistelmätestistä että HIV-RNA-testistä on saatava negatiivinen tulos. Lääkkeen määrääjän on suositeltavaa tehdä molemmat testit, vaikka HIV-RNA-testin tulos saataisiin vasta lenakapaviirihoidon aloittamisen jälkeen. Jos käytettävissä ei ole yhdistelmätestausta, johon sisältyvät molemmat testit, testauksessa on noudatettava paikallisia suosituksia.

Ennen Yeytuo-hoidon aloittamista terveydenhuollon ammattilaisten täytyy tunnistaa henkilöt, joille hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja 6 kuukauden välein annettavien ylläpitoinjektioiden annostusohjelma soveltuu, ja keskustella heidän kanssaan siitä, miksi on tärkeää tulla valmisteeseen antokäynneille sovitusti (ks. kohta 4.4).

Annostus

Annostusohjelma vähintään 35 kg painaville aikuisille ja nuorille koostuu pakollisista aloitusannoksista (injektiot ihon alle ja suun kautta otettavat tabletit) ja sen jälkeen 6 kuukauden välein annettavista ylläpitoannoksista (injektiot ihon alle) (taulukko 1).

Suun kautta otettavat tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan (ks. Yeytuo-tablettien valmisteyhteenvedo).

Taulukko 1: Annostusohjelma lenakapaviirihoitoa aloitettaessa ja ylläpito-hoidon aikana

Aika	
Lenakapaviiriannos: aloitus^a	
Päivä 1	927 mg ihonalaisena injektiona (kaksi 1,5 ml:n injektiota ^b) 600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 2	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Lenakapaviiriannos: ylläpito	
6 kuukauden (26 viikon) välein ^c +/- 2 viikkoa	927 mg ihonalaisena injektiona (kaksi 1,5 ml:n injektiota ^b)

a Ihon alle annettavia injektioita ja suun kautta otettavia tabletteja sisältävä hoidon aloitusvaihe on kokonaisuudessaan pakollinen, sillä lenakapaviirin teho on osoitettu vain tätä annostusohjelmaa käytettäessä.

b Kaksi injektiota, joista jälkimmäinen on annettava vähintään 5 senttimetrin etäisyydelle ensimmäisestä (ks. Antotapa).

c Viimeisimmän injektion päivästä laskien.

Unohtunut annos

Ennakoitu injektion viivästyminen

Jos ylläpito-hoidon aikana ennakoidaan, että 6 kuukauden välein annettava injektio tulee viivästyneeseen yli 2 viikolla suunnitellusta ajankohdasta, voidaan tilapäisesti (tarvittaessa enintään 6 kuukauden ajan) käyttää lenakapaviiritabletteja suun kautta otettavana siltahoitona, kunnes injektiohoitoa voidaan jatkaa. Suun kautta otettava siltahoito tulee aloittaa 26–28 viikon sisällä viimeisimmästä injektioista. Annostusohjelma on 300 mg (1 tabletti) suun kautta 7 vuorokauden välein. Ylläpito-injektioiden antoa tulee jatkaa 7 vuorokauden kuluessa viimeisimmästä suun kautta otetusta annoksesta (ks. taulukko 1).

Injektion unohtuminen

Jos ylläpito-vaiheen aikana viimeisimmästä injektioista on kulunut yli 28 viikkoa eikä lenakapaviiritabletteja ole otettu suun kautta otettavana siltahoitona, hoidon aloitusvaiheen annostusohjelma pitää aloittaa uudelleen päivästä 1 (ks. taulukko 1).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille. Lenakapaviirin käytöstä 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla henkilöillä on saatavilla vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] $\geq$ 15 ml/min). Lenakapaviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (joiden CrCl on $<$ 15 ml/min tai jotka ovat munuaiskorvaushoidossa) (ks. kohta 5.2), joten lenakapaviiria on käytettävä varoen näille henkilöille.

Maksan vajaatoiminta

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Lenakapaviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2), joten lenakapaviiria on käytettävä varoen näille henkilöille.

Pediatriset potilaat

Lenakapaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 35 kg painavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle.

Lenakapaviiri-injektiot on annettava ihon alle vatsan alueelle tai reiteen (kaksi injeksiota, joista jälkimmäinen tulee antaa vähintään 5 senttimetrin etäisyydelle ensimmäisestä). Injektiot saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen (ks. kohta 6.6). Injektioita EI saa antaa ihon sisään (ks. kohta 4.4).

Katso ohjeet valmistelusta ja antamisesta pakkausselosteen kohdasta ”Käyttöohjeet”. ”Käyttöohjeet”-kortti on saatavilla myös injektiopakkauksessa.

Lenakapaviiri-injektion antamisen jälkeen antokohdan ihon alle muodostuu lääkevarasto, josta lenakapaviiria vapautuu hitaasti. Joillakin henkilöillä injektiokohtaan voi muodostua kyhmy (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö henkilöillä, joiden HIV-1-status on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusoiden käyttö, kuten:

- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

(ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennaltaehkäisystrategia

Yeytuo-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartunnan ennaltaehkäisyyn vain henkilöille, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia. HIV-1-negatiivisuus on varmistettava ennen lenakapaviirihoidon aloittamista. Uusi HIV-1-testi on tehtävä ennen jokaista myöhempää lenakapaviiri-injektiota ja myös kliinisen tarpeen mukaan.

Jos tuoretta (< 1 kuukausi) HIV-1-altistusta epäillään tai jos henkilöllä on akuuttiin HIV-1-infektioon sopivia kliinisiä oireita, HIV-1-status on tarkistettava uudelleen.

Yeytuo-valmistetta tulee käyttää HIV-1-infektion ennaltaehkäisyyn osana sukupuolitauditartuntojen riskin pienentämisstrategiaa. On tunnistettava henkilöt, joille hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja 6 kuukauden välein annettavien ylläpitoinjektioiden annostusohjelma soveltuu. Hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja ylläpito-hoidon annostusaikataulun (ks. kohta 4.2) noudattamatta jättäminen voi johtaa HIV-1-tartuntaan. Henkilöille on annettava neuvontaa ja tukea lenakapaviirin anto-ohjelman noudattamisesta, muista sukupuolitautilien ehkäisykeinoista ja HIV-1:n ja muiden sukupuolitautilien testauksen tärkeydestä.

Plasman keskimääräiset lenakapaviiripitoisuudet, joilla on yhteys merkittävään viruksia tuhoavaan vaikutukseen, saavutettiin hoidon pakollisen aloitusvaiheen päivänä 2, ja ne säilyivät 26 viikon annosvälin ajan (ks. kohta 5.2). Ei tiedetä tarkalleen, kuinka pitkän ajan kuluttua lenakapaviirilla toteutettavan, altistusta edeltävän HIV-1-estohoidon aloittamisesta saavutetaan maksimaalinen suoja HIV-1-infektiota vastaan.

Resistenssin riski

Lenakapaviiri ei välttämättä aina estä HIV-1-tartuntaa (ks. kohta 5.1). Lenakapaviiriresistenssin kehittymisriski on olemassa, jos henkilö saa HIV-1-tartunnan ennen Yeytuo-hoidon aloittamista, hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen. Riskin minimoimiseksi on ehdottoman tärkeää vahvistaa HIV-1-negatiivisuus ennen jokaista myöhempää injeksiota ja myös kliinisen tarpeen mukaan. Yeytuo ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma, ja mutaatioita on ilmennyt joillakin pelkkää Yeytuo-valmistetta käyttäneillä henkilöillä, joilla on ollut toteamaton HIV-1-infektio.

Henkilöiden, joilla todetaan HIV-1-infektio, on välittömästi aloitettava kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma resistenssin kehittymisriskin pienentämiseksi.

Pitkäkestoiset vaikutukset

Lenakapaviiria saattaa jäädä jäännöspitoisuuksina systeemiseen verenkiertoon pitkäksi aikaa (jopa 12 kuukaudeksi tai tätä pidemmäksi ajaksi).

Nämä pitoisuudet voivat vaikuttaa altistukseen muille lääkevalmisteille (herkille CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraateille), joiden käyttö on aloitettu 9 kuukauden kuluessa viimeisestä ihonalaisesta lenakapaviiri-injektiosta (ks. kohta 4.5).

Jos lenakapaviirihoito lopetetaan ja PrEP-hoidon jatkaminen on kliinisesti asianmukaista, tulee harkita toisen tyyppistä PrEP-hoitoa, ja se tulee aloittaa 28 viikon kuluessa viimeisestä lenakapaviiri-injektiosta.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktiot ohjeiden vastaisen annon yhteydessä

Ohjeiden vastaiseen antoon (ihonsisäiseen injektioon) on liittynyt vakavia pistoskohdan reaktioita, mukaan lukien nekroosi ja haavauma. Yeytuo-injektiot saa antaa vain ihon alle (ks. kohta 4.2).

Hitaasti häviävät tai korjaantumattomat pistoskohdan kyhmyt ja induraatiot

Yeytuo-valmisteen anto voi johtaa paikallisiin pistoskohdan reaktioihin, kyhmyt ja induraatiot mukaan lukien. Terveystieteiden ammattilaisen on kerrottava potilaille, että pistoskohdan kyhmyt ja induraatiot voivat kestää pidempään kuin muut pistoskohdan reaktiot ja että ne eivät välttämättä häviä (ks. kohta 4.8). Mekanismeja, jonka vuoksi pistoskohdan kyhmyt säilyvät pitkään joillakin henkilöillä, ei täysin ymmärretä, mutta se saattaa liittyä lääkeaineen varastoitumiseen ihon alle ja tähän liittyvään vierasesinevasteeseen pistoskohdassa. Korjaantumattomia pistoskohdan reaktioita on seurattava kliinisesti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n ja P-gp:n keskivahvoja indusioijia, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjiä, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenakapaviirin farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n substraatti. CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaat indusioijat saattavat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä voi heikentää lenakapaviirin tehokkuutta. Lenakapaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusioijien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Keskivahvat CYP3A:n ja P-gp:n indusioijat voivat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa. Lenakapaviirin samanaikaista käyttöä CYP3A:n ja P-gp:n keskivahvojen indusioijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjät saattavat suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat CYP3A4-estäjät yksinään tai voimakkaat sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjät eivät suurennakaan lenakapaviirialtistusta kliinisesti merkittävästi.

Lenakapaviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on keskivahva CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä. Varovaisuutta on noudatettava, jos lenakapaviiria annetaan samanaikaisesti sellaisen herkän CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi. Lenakapaviiri ei ole kliinisesti merkittävä BCRP:n estäjä eikä estä OATP:tä.

Kliiniset tiedot yhteisvaikutuksista, joissa toinen lääke on vaikuttanut kielteisesti lenakapaviiriin, ovat peräisin suun kautta otettavalla lenakapaviirillä tehdyistä tutkimuksista. Ihon alle annettavasta lenakapaviiristä ei ole saatavilla kliinisiä yhteisvaikutustietoja.

Taulukko 2: Yeytuo-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C_{max}-arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Yeytuo-valmisteen kanssa koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini ^{a,b} (600 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n indusoija ja P-gp:n ja UGT:n indusoija)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen rifabutiinin tai rifapentiinin käyttö saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali	Lenakapaviirin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Vaihtoehtoisia kouristuslääkkeitä on harkittava.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Yeytuo-valmisteen kanssa koskeva suositus
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Atatsanaviiri/kobisistaatti ^{b,c,d} (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja UGT1A1:n ja P-gp:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Lenakapaviirin ja voimakkaiden CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi ^{b,c,d} (600 mg kerran vuorokaudessa) (keskivahva CYP3A:n indusoiija ja P-gp:n indusoiija)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Kobisistaatti ^{b,c,d} (150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Darunaviiri/kobisistaatti ^{b,c,d} (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä ja indusoiija)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviirialafenamidi ^{c,e} (25 mg) (P-gp:n substraatti)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofoviiri ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä tenofoviirialafenamidiannoksen muuttamista.
ERGOTJOHDANNAISET		
Dihydroergotamiini Ergotamiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava, kun dihydroergotamiinia tai ergotamiinia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa.
FOSFODIESTERAASI 5:N (PDE-5:N) ESTÄJÄT		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa.	PDE-5:n estäjien käyttö keuhkoverenpainetaudin hoidossa: Samanaikaista käyttöä tadalafilin kanssa ei suositella. PDE-5:n estäjien käyttö erektiohäiriön hoidossa: Sildenafil: suositellaan 25 mg:n aloitusannosta. Vardenafiili: enintään 5 mg 24 tunnin aikana. Tadalafil: - Käyttö tarvittaessa: enintään 10 mg 72 tunnin välein - Käyttö kerran vuorokaudessa: annos enintään 2,5 mg

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Yeytuo-valmisteen kanssa koskeva suositus
KORTIKOSTEROIDIT (systemiset)		
Deksametasoni Hydrokortisoni/kortisoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö systeemisen deksametasonin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen lenakapaviirin käyttö sellaisten kortikosteroidien kanssa, joiden altistus suurenee merkittävästi CYP3A:n estäjiä käytettäessä, voi suurentaa Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaislaman riskiä. Aloita pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta seuraten. Varovaisuutta on noudatettava, kun systeemistä deksametasonia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa, etenkin pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja on harkittava.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Aloita lovastatiini- ja simvastatiinihoito pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta (esim. myopatian varalta) seuraten.
Atorvastatiini		Samanaikainen käyttö ei edellytä atorvastatiiniannoksen muuttamista.
Pitavastatiini ^{C,e} (2 mg:n kerta-annos; samaan aikaan tai 3 päivää lenakapaviirin jälkeen) (OATP:n substraatti)	Pitavastatiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä pitavastatiini- tai rosuvastatiiniannoksen muuttamista.
Rosuvastatiini ^{C,e} (5 mg:n kerta-annos) (BCRP:n ja OATP:n substraatti)	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 31 % C_{max}: ↑ 57 %	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa digoksiinin pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava, ja digoksiinin terapeuttisen pitoisuuden seurantaa suositellaan.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami ^{C,e} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; samanaikainen anto) (CYP3A:n substraatti)	Midatsolaami AUC: ↑ 259 % C_{max}: ↑ 94 % 1-hydroksimidatsolaami^g: AUC: ↓ 24 % C_{max}: ↓ 46 %	Varovaisuutta on noudatettava, kun midatsolaamia tai triatsolaamia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Yeytuo-valmisteen kanssa koskeva suositus
Midatsolaami ^{c,e} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; 1 vuorokausi lenakapaviirin jälkeen) (CYP3A:n substraatti)	Midatsolaami AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksimidatsolaami ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triatsolaami	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa triatsolaamin pitoisuutta plasmassa.	
ANTIKOAGULANTIT		
Suorat antikoagulantit (DOAC) Rivaroksabaani Dabigatraani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa.	Mahdollisen verenvuotoriskin takia suoran antikoagulantin annoksen säätäminen voi olla tarpeen. Katso suoran antikoagulantin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä keskivahvojen CYP3A:n estäjien ja/tai P-gp:n estäjien kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli ^{a,b,h} (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa / 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa voi suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Famotidiini ^{a,b} (40 mg kerran vuorokaudessa, 2 tuntia ennen lenakapaviiria)	Famotidiini: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä famotidiiniannoksen muuttamista.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT TAI PITKÄVAIKUTTEISET EHKÄISYVALMISTEET		
Pitkävaikutteiset ehkäisyvalmisteet: Medroksiprogesteroniasetaatti Etonogestreeli Noretisteronienantaatti	Havainnointitietojen perusteella pitkävaikutteisten ehkäisyvalmisteiden altistuksessa ei tapahdu kliinisesti merkittäviä muutoksia.	Suun kautta otettavien tai pitkävaikutteisten ehkäisyvalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Ehkäisytabletit: Etinyyliestradioli Progestiinit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä Yeytuo-valmisteen kanssa koskeva suositus
SUKUPUOLENKORJAUSHOIDOSSA KÄYTETTY HORMONIT (feminisoivat tai maskulinisoivat)		
Estradioli Testosteroni	Havainnointitietojen perusteella estradiolin ja testosteronin altistuksessa ei tapahdu kliinisesti merkittäviä muutoksia.	Samanaikainen käyttö ei edellytä näiden sukupuolenkorjaushoidossa käytettyjen hormonien annosten muuttamista.
Antiandrogeenit Progestiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	

- a Paastoarvo.
b Tässä tutkimuksessa käytettiin lenakapaviirin 300 mg:n kerta-annosta suun kautta.
c Ruokailun jälkeen.
d Nämä antiretroviraaliset lääkevalmisteet ovat kyseisten entsyymien/transportterien koesubstraatteja, eikä niitä pidä antaa samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa PrEP-hoidossa.
e Tässä tutkimuksessa käytettiin lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annosta kahden vuorokauden latausannostuksen (600 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen; lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annos annettiin suun kautta kunkin samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen kanssa.
f Tenofoviirialafenamidi muuntuu tenofoviiriksi *in vivo*.
g Midatsolaamin aktiivinen päämetaboliitti.
h Tässä tutkimuksessa käytettiin yhden päivän ajan vorikonatsolin latausannosta 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja sen jälkeen ylläpitoannosta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Henkilöt, jotka voivat tulla raskaaksi

Henkilöille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava neuvontaa lenakapaviiri-injektionesteiden pitkäkestoisista vaikutuksista.

Jos henkilö suunnittelee raskaaksi tulemistä, hänen kanssaan on keskusteltava Yeytuo-hoidon aloittamisen tai jatkamisen hyödyistä ja riskeistä raskauden aikana.

Raskaus

Lenakapaviirin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (130 raskaudesta). Epäsuotuisien raskauden lopputulosten yleisyys Yeytuo-hoitoa saaneilla osallistujilla oli yleisväestössä raportoidulla tasolla.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Yeytuo-valmisteen käyttämistä raskauden aikana voidaan harkita, jos odotettavissa oleva hyöty on sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

Imetys

Lenakapaviiri erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Pieniä lenakapaviiripitoisuuksia on todettu vauvoilla, joita imettäneet äidit tulivat raskaaksi Yeytuo-hoidon aikana (ks. kohta 5.2). Lenakapaviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoja.

Yeytuo-valmisteen käyttämistä imetyksen aikana voidaan harkita, jos odotettavissa oleva hyöty on lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

Hedelmällisyys

Tietoja lenakapaviirin vaikutuksista ihmisten (miesten tai naisten) hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu, että lenakapaviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yeytuo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia PURPOSE 1- ja PURPOSE 2 -tutkimuksissa olivat pistoskohdan reaktiot (71 % ja vastaavasti 85 %).

Haittavaikutustaulukko

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$) harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyys ^a	Haittavaikutus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	pistoskohdan reaktiot ^b

a Yleisyys perustuu kaikkiin PURPOSE 1- ja PURPOSE 2 -tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) todettuihin haittatapahtumiin, joiden tutkija katsoi liittyvän lenakapaviiriin (tai toimenpiteeseen).

b Näihin sisältyvät pistoskohdan kyhmy, kipu, induraatio, punoitus, turvotus, kutina, mustelma, lämmöntunne, värimuutos, edeema, haavauma, hematooma, verenvuoto ja epämukavuus.

Injektioon liittyvien haittavaikutusten kuvaukset

Paikalliset pistoskohdan reaktiot

PURPOSE 1

PURPOSE 1 -tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita esiintyi 71 %:lla lenakapaviiria saaneista osallistujista ja 38 %:lla lumeninjektioita (ja emtricitabiinia/tenofoviirialafenamidia [FTC/TAF] tai emtricitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia [FTC/TDF]) saaneista osallistujista. Useimmilla lenakapaviiria saaneilla osallistujilla pistoskohdan reaktiot olivat lieviä (aste 1, 50 %) tai keskivaikeita (aste 2, 21 %). Asteen 3 pistoskohdan reaktioita raportoitiin 4 (0,2 %) osallistujalla, ja niitä olivat haavauma ja kyhmy. Lenakapaviirihoito lopetettiin 4 (0,2 %) osallistujalla pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

Kyhmyt: Pistoskohdan kyhmyä raportoitiin 66 %:lla lenakapaviirihoitoa saaneista osallistujista, ja ne korjaantuivat muita pistoskohdan reaktioita hitaammin. Kyhmyjen mediaanikesto oli 274 (180, 407) vuorokautta. Päivänä 1 annettuihin lenakapaviiri-injektioihin liittyvistä pistoskohdan kyhmyistä 70 % oli korjaantunut 276 vuorokauden mediaaniajassa.

Muut pistoskohdan reaktiot: Muita pistoskohdan reaktioita, joita raportoitiin yli 2 %:lla lenakapaviiria saaneista osallistujista, olivat kipu (34 %), turvotus (5 %), induraatio (4 %) ja kutina (3 %). Pistoskohdan reaktioiden (kyhmyjä ja induraatioita lukuun ottamatta) mediaanikesto oli 9 (4–30) vuorokautta.

PURPOSE 2

PURPOSE 2 -tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita esiintyi 85 %:lla lenakapaviiria saaneista osallistujista ja 70 %:lla lumeinjektioita (ja FTC/TDF-hoitoa) saaneista osallistujista. Useimmilla osallistujilla pistoskohdan reaktiot olivat lieviä (aste 1, 66 %) tai keskivaikeita (aste 2, 18 %). Asteen 3 pistoskohdan reaktioita raportoitiin 14 (0,6 %) osallistujalla, ja niitä olivat haavauma, kipu, punoitus, edeema ja dermatiitti. Lenakapaviirihoito lopetettiin 26 (1,2 %) osallistujalla pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

Kyhmyt: Pistoskohdan kyhmyjä raportoitiin 65 %:lla osallistujista, ja ne korjaantuivat muita pistoskohdan reaktioita hitaammin. Kyhmyjen mediaanikesto oli 239 (163, 362) vuorokautta. Päivänä 1 annettuihin lenakapaviiri-injektioihin liittyvistä pistoskohdan kyhmyistä 70 % oli korjaantunut 269 vuorokauden mediaaniajassa.

Muut pistoskohdan reaktiot: Muita pistoskohdan reaktioita, joita raportoitiin yli 2 %:lla lenakapaviiria saaneista osallistujista, olivat kipu (58 %), punoitus (18 %), induraatio (16 %), turvotus (7 %), kutina (4 %), mustelma (3 %) ja lämmöntunne (2 %). Pistoskohdan reaktioiden (kyhmyjä ja induraatioita lukuun ottamatta) mediaanikesto oli 4 (2–8) vuorokautta.

Pediatriset potilaat

Lenakapaviirin turvallisuutta arvioitiin PURPOSE 1- ja PURPOSE 2 -tutkimuksissa 59 nuorella, joiden ikä oli 16 – < 18 vuotta ja paino $\geq$ 35 kg. Nuorilla esiintyneet haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa henkilöä täytyy tarkkailla haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Yeytuo-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoido, mukaan lukien henkilön peruselintoimintojen tarkkailu ja kliinisen tilan seuranta. Koska lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX31

Vaikutusmekanismi

Lenakapaviiri on monivaiheinen, selektiivinen HIV-1:n kapsidin toiminnan estäjä, joka sitoutuu suoraan kapsidiproteiiniin (CA) alayksikköjen väliseen rajapintaan. Lenakapaviiri estää HIV-1:n replikaatiota häiritsemällä viruksen elinkaaren monia olennaisia vaiheita, joihin kuuluvat HIV-1:n proviraalisen DNA:n kapsidivälitteinen siirtyminen tumaan (estämällä tumaan kuljettavien proteiinien kiinnittymisen kapsidiin), viruksen rakentuminen ja vapautuminen (häiritsemällä Gag/Gag-Pol-toimintaa, jolloin CA-proteiinien alayksikköjen tuotanto vähenee) ja kapsidin ytimen muodostuminen (hidastamalla kapsidin alayksikköiden yhteenliittymistä, jolloin kehittyä epämuodostuneita kapsideja).

Antiviraalinen vaikutus ja selektiivisyys *in vitro*

Lenakapaviirin antiviraalista vaikutusta HIV-1:n laboratorioisolaatteja ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluiissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. EC₅₀-arvot olivat 30–190 pM ja selektiivisyysarvot (CC₅₀/EC₅₀) 140 000 – > 1 670 000 villityypin HIV-1-virukselle. Lenakapaviirin proteiinikorjattu EC₉₅ oli 4 nM (3,87 ng per ml) MT-4-T-solulinjassa villityypin HIV-1-virukselle.

Lenakapaviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G ja H.

Lenakapaviiri oli 15–25 kertaa vähemmän aktiivinen HIV-2-isolaatteja kuin HIV-1-isolaatteja vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoitui HIV-1-variantteja, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt. Lenakapaviirilla tehdyissä *in vitro* -resistenssin valikoitumista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin 7 mutaatiota kapsidiproteiinissa: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N yksittäin tai kahden mutaation yhdistelminä. Fenotyyppinen herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt 4 – > 3 226-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen.

Kliinisissä tutkimuksissa

PURPOSE 1 -tutkimuksen lenakapaviiriryhmän osallistujilla todettiin kaksi hoidonaikeista infektiota (infektioita, jotka ilmaantuivat sen jälkeen, kun altistusta edeltävä HIV-1-estohoito lenakapaviirilla oli aloitettu). Molemmat infektiot kehittyivät ensisijaisen analyysin jälkeen. Yhden osallistujan virus genotyyppitettiin, eikä lenakapaviiriresistenssiin liittyviä kapsidisubstituutioita havaittu. Toisella osallistujalla viruskuorma oli liian pieni genotyyppitykseen.

PURPOSE 2 -tutkimuksen lenakapaviiriryhmän osallistujilla todettiin kolme hoidonaikeista infektiota. Yksi infektiosta kehittyi ensisijaisen analyysin jälkeen. Näillä kolmella osallistujalla havaittiin viruksia, joissa oli lenakapaviiriresistenssiin liittyviä kapsidisubstituutioita (kahdella N74D ja yhdellä Q67H/K70R).

Ristiresistenssi

Lenakapaviirin antiviraalinen vaikutus *in vitro* määritettiin laajasti sellaisia HIV-1:n kohdennettuja mutantteja ja potilaista peräisin olevia HIV-1-isolaatteja vastaan, joilla oli resistenssi neljää retroviruslääkkeiden pääluokkaa (NRTI, NNRTI, INSTI ja PI; n = 58) kohtaan, sekä sellaisia viruksia vastaan, joilla oli resistenssi maturaation estäjiä (n = 32) tai virusten sisäänpääsyä estäviä viruslääkkeitä (fostemsaviiri, ibalitsumabi, maraviroki ja enfuvirtidi; n = 42) kohtaan. Nämä tiedot viittasivat siihen, että lenakapaviiri pysyi täysin aktiivisena kaikkia testattuja variantteja vastaan, joten sen resistenssi-profiilissa ei ollut päällekkäisyyttä. Luonnollisesti esiintyvät Gag-polymorfismit eivät myöskään vaikuttaneet lenakapaviirin antiviraaliseen aktiivisuuteen potilaista peräisin olevissa isolaateissa.

Vaikutukset EKG:hen

QT/QTc-aikaa koskevassa perusteellisessa rinnakkaistutkimuksessa lenakapaviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-aikaan. Lenakapaviirin supratherapeuttisilla altistuksilla (16 kertaa suurempia kuin terapeuttinen altistus lenakapaviirille) QTcF-ajan pitenemisen ennustettu keskiarvo (90 %:n luottamusvälin yläraja) oli 2,6 (4,8) ms, eikä todetuilla lenakapaviirin pitoisuuksilla plasmassa ollut yhteyttä QTcF-muutokseen (p = 0,36).

Kliiniset tiedot

Lenakapaviirin tehoa ja turvallisuutta HIV-1-tartunnan ennaltaehkäisyssä arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, monikansallisessa tutkimuksessa (PURPOSE 1 ja PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Tämä tutkimus tehtiin seksuaalisesti aktiivisilla cissukupuolisilla naisilla. Osallistujat satunnaistettiin saamaan lenakapaviiria suositellun annostusohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1, kohta 4.2; n = 2 134), FTC/TAF-hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 2 136) tai FTC/TDF -hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 1 068) suhteessa 2:2:1.

Osallistujien mediaani-ikä oli 21 vuotta (vaihteluväli 16–26), ja 99,9 % osallistujista oli tummaihoisia. Satunnaistettujen osallistujien lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset kuin seulotun populaation.

Lenakapaviirin teho varmistettiin vertaamalla HIV-1:n ilmaantuvuutta lenakapaviiriryhmässä HIV-1:n ilmaantuvuuteen FTC/TDF-ryhmässä. Hoidonaikaisia HIV-1-infektioita ei havaittu yhdelläkään (0 %) lenakapaviiriryhmän osallistujalla, mutta niitä havaittiin 16:lla (1,5 %) FTC/TDF-ryhmän osallistujalla. Lenakapaviirihoidon paremmuus FTC/TDF-hoitoon nähden osoitettiin, sillä se pienensi HIV-1-tartunnan riskiä 100 % (taulukko 4).

Taulukko 4: Kokonaistulokset HIV-1-infektion osalta PURPOSE 1 -tutkimuksessa

	Lenakapaviiri n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI)
Henkilövuotta	1 939	949	-
HIV-1-infektiot (ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohden)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapaviiri / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = luottamusväli

PURPOSE 2

Tämä tutkimus tehtiin seksuaalisesti aktiivisilla cissukupuolisilla miehillä, transsukupuolisilla naisilla, transsukupuolisilla miehillä ja sukupuoleltaan ei-binäärisillä henkilöillä. Osallistujat satunnaistettiin saamaan lenakapaviiria suositellun annostusohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1, kohta 4.2; n = 2 179) tai FTC/TDF-hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 1 086) suhteessa 2:1.

Osallistujien mediaani-ikä oli 29 vuotta (vaihteluväli 17–74); 33 % oli valkoihoisia, 27 % tummaihoisia, 13 % aasialaisia ja 63 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia; 22 % ilmoitti edustavansa sukupuolen moninaisuutta (transsukupuolisia naisia, transsukupuolisia miehiä ja sukupuoleltaan ei-binäärisiä henkilöitä) ja 1 % oli yli 65-vuotiaita. Satunnaistettujen osallistujien lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset kuin seulotun populaation.

Lenakapaviirin teho varmistettiin vertaamalla HIV-1:n ilmaantuvuutta lenakapaviiriryhmässä HIV-1:n ilmaantuvuuteen FTC/TDF-ryhmässä. Hoidonaikaisia HIV-1-infektioita havaittiin kahdella (0,1 %) lenakapaviiriryhmän osallistujalla ja yhdeksällä (0,8 %) FTC/TDF-ryhmän osallistujalla. Lenakapaviirihoidon paremmuus FTC/TDF-hoitoon nähden osoitettiin, sillä se pienensi tartunnan riskiä 89 % (taulukko 5). Niillä kahdella HIV-1-tartunnan saaneella osallistujalla, jotka saivat lenakapaviiria, infektio diagnosoitiin tavanomaisella serologisella HIV-testauksella.

Taulukko 5: Kokonaistulokset HIV-1-infektion osalta PURPOSE 2 -tutkimuksessa

	Lenakapaviiri n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI)
Henkilövuotta	1 938	967	-
HIV-1-infektiot (ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohden)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapaviiri / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = luottamusväli

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset lenakapaviirin käytöstä HIV-1-infektion estohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Anto ihon alle

Lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus ihon alle annon jälkeen oli 91 % populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Ihon alle annettu lenakapaviiri muodostaa antokohtaan lääkevaraston, josta lenakapaviiria vapautuu hitaasti niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 84 vuorokauden kuluttua annoksen antamisesta.

Anto suun kautta

Suun kautta annettu lenakapaviiri imeytyy niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua lenakapaviirin antamisesta. Suun kautta annetun lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus on pieni (noin 4–7 %) populaatiofarmakokineettisen analyysin perustella. Lenakapaviiri on P-gp:n substraatti.

Lenakapaviirin AUC, $C_{\max}$ ja $t_{\max}$ olivat vähärasvaisen (n. 400 kcal, 25 % rasvaa) tai runsasrasvaisen (n. 1 000 kcal, 50 % rasvaa) aterian jälkeen mitattuina vastaavanlaiset kuin tyhjiin mahaan antamisen jälkeen. Lenakapaviiri voidaan antaa suun kautta ruuasta riippumatta.

Farmakokineettiset parametrit

Arviot aikuisille ja nuorille (paino vähintään 35 kg) suun kautta ja ihon alle annetun lenakapaviirin populaatiofarmakokineettisistä parametreista annetaan taulukossa 6. Altistukset ovat samankaltaisia riippumatta siitä, annetaanko lenakapaviiri vatsan vai reiden ihon alle.

Taulukko 6: Suun kautta ja ihon alle annetun lenakapaviirin farmakokineettiset parametrit Yeytuo-valmistetta saavilla aikuisilla ja nuorilla osallistujilla

Parametri, keskiarvo (% CV)^{a,b}	Päivästä 1 viikon 26 loppuun	Vakaa tila
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
$C_{\max}$ (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C_{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = variaatiokerroin

a Simuloitu altistus käyttäen populaatiofarmakokineettistä analyysiä

b Plasman keskimääräiset lenakapaviiripitoisuudet saavuttivat merkittävään antiviraaliseen aktiivisuuteen yhdistetyn IQ4-tason (inhibitory quotient 4, estoa kuvaava osamäärä 4; 4 kertaa suurempi kuin proteiiniin korjattu 95-prosenttisesti tehokas

pitoisuus *in vitro*) hoidon pakollisen aloitusvaiheen päivään 2 mennessä ja pysyivät IQ4-tasoa suurempina 26 viikkoa kestäneen annosvälin ajan.

Jakautuminen

Lenakapaviirin vakaan tilan jakautumistilavuus oli 1 657 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti (99,8 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin laskimoon kerta-annos radioaktiivisesti leimattua lenakapaviiria, 76 % kokonaisradioaktiivisuudesta todettiin ulosteesta ja < 1 % virtsasta. Lenakapaviiri oli pääasiassa muuttumattomana plasmassa (69 %) ja ulosteessa (33 %). Lenakapaviiri eliminoitui vähemmässä määrin metaboloitumalla. Lenakapaviiri metaboloitui oksidaation, N-dealkylaation, hydrogenaation, amidihydrolyysin, glukuronidaation, heksoosikonjugaation, pentoosikonjugaation ja glutationikonjugaation välityksellä; pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n kautta. Mikään yksittäinen kiertävä metaboliitti ei muodostanut yli 10 %:n osuutta plasman lääkeainealtistuksesta.

Eliminaatio

Puoliintumisajan mediaani suun kautta annon jälkeen oli 10–12 päivää ja ihonalaisen annon jälkeen 8–12 viikkoa. Lenakapaviirin systeeminen puhdistuma oli 3,4 l/h populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on epälineaarinen ja pienempi kuin suorassa suhteessa annokseen annosalueella 50 – 1 800 mg.

Ihonalaisena injektiona (309 mg/ml) annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on suorassa suhteessa annokseen annosalueella 309–927 mg.

Muut erityisryhmät

Ikä, sukupuoli, sukupuoli-identiteetti, rotu, etninen tausta ja paino

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jonka tiedot olivat peräisin vähintään 35 kg painavilla aikuisilla (mukaan lukien pienellä määrällä iäkkäitä osallistujia (n = 19; ≥ 65 – 78 vuotta)) ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista, ei tunnistettu mitään ikään, syntymässä määritettyyn sukupuoleen, sukupuoli-identiteettiin, rotuun, etniseen taustaan tai painoon liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja lenakapaviirialtistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa vaiheen 1 tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Lenakapaviirialtistusten (kokonais- ja sitoutumaton) keskiarvot olivat 1,47–2,84-kertaisia AUC_{inf}-arvojen suhteen ja 2,61–5,03-kertaisia C_{max}-arvojen suhteen henkilöillä, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), verrattuna osallistujiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lenakapaviirin altistus-vastesuhteen perusteella tätä suurenemista ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ja < 30 ml/minuutti). Lenakapaviirialtistukset suurenivat (AUC_{inf} 84 % ja C_{max} 162 %) osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna osallistujiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali; suurenemista ei kuitenkaan pidetty kliinisesti

merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysipotilaat (ks. kohta 4.2). Koska lenakapaviirista noin 99,8 % on sitoutunut proteiineihin, dialyysin ei odoteta muuttavan lenakapaviirialtistusta.

Raskaus

Lenakapaviirialtistuksessa ei todettu mitään kliinisesti merkittäviä muutoksia raskauden tai synnytyksen jälkeisen jakson aikana verrattuna osallistujiin, jotka eivät olleet raskaana.

Imetys

Ihmisen äidinmaidon ja äidin plasman lenakapaviiripitoisuuksien suhteen mediaani (Q1, Q3) Yeytuo-valmistetta saaneilla osallistujilla (n = 102 kaltaistettua paria) oli 0,52 (0,38, 0,77). Vauvan plasman lääkeainepitoisuuden (n = 98) mediaani (Q1, Q3) oli 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) ja vastaava äidin plasman lääkeainepitoisuuden (n = 96) mediaani (Q1, Q3) oli 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Vauvan ja äidin plasman lenakapaviiripitoisuuksien suhteen mediaani (Q1, Q3) imetettävillä vauvoilla (n = 98 kaltaistettua paria), joiden äidit saivat Yeytuo-hoitoa, oli 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lenakapaviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärittelyissä.

Lenakapaviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg 13 viikon välein ja saivat aikaan noin 88-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin pistoskohdissa lenakapaviirin aiheuttamia ihonalaisia primaarisia sarkoomia eläimillä, jotka saivat lenakapaviiria 927 mg/kg 13 viikon välein. Sarkoomiin liittyi fibroosia ja tulehdusta. Suurella annoksella, jota saaneilla eläimillä oli kullakin enintään 16 pistoskohtaa, sarkoomia ilmeni 110 eläimestä 11:llä. Tämä vastasi < 1 %:n ilmaantuvuutta kaikissa pistoskohdissa suurta annosta saaneilla eläimillä. Lääkkeen pitoisuuksia pistoskohdissa, joihin lääkettä on varastoitunut, on vaikea määrittää, mutta systeemisesti annos 927 mg/kg vastaa 44-kertaista ihmisen altistusta ihmiselle suositellulla annoksella. NOAEL-tasolla (suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta) annos 309 mg/kg vastaa 25-kertaista altistusta verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella. Rotille muodostuu herkästi sarkoomia kohtiin, joihin ihonalaiset pistokset on annettu, mutta kliinistä merkitystä ei voida sulkea pois, kun otetaan huomioon lääkkeen vapautumisen pitkä kesto ihmisillä. Systeemiseen lenakapaviirialtistukseen ei liittynyt kasvaimia millään annoksella.

Tiineyden aikana lenakapaviiria saaneiden rotta- ja kaniemojen jälkeläisissä ei havaittu kehitykseen liittyviin päätemuuttujiin kohdistuvia toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia.

Rotilla enintään 9-kertaiset (uroksilla) ja 6-kertaiset (naarailla) lenakapaviirialtistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla enintään 20-kertaiset ja kaneilla enintään 159-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla enintään 6-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet rottien pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli (E1521)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Kun liuos on vedetty ruiskuihin, mikrobiologiselta kannalta injektioneste on käytettävä välittömästi. Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 4 tunnin ajalta 25 °C:n lämpötilassa pakkauksen ulkopuolella.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yeytuo-injektio on pakattu annostelupakkaukseen, joka sisältää:

- 2 kirkkaasta lasista valmistettua injektiopulloa, joista kumpikin sisältää 1,5 ml injektionestettä. Injektiopullot on suljettu elastomeerisellä butyylikumitulpalla ja alumiinisulkimella, jossa on irtinapsautettava korkki.
- 2 siirtoneulaa (18G, 40 mm), 2 kertakäyttöruiskua ja 2 turvaneulaa ihonalaista injektiota varten (22G, 13 mm).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä aseptista tekniikkaa. Tarkasta silmämääräisesti ennen antoa, ettei injektiopulloissa olevassa liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Yeytuo-injektioneste on keltainen tai ruskea liuos. Älä käytä Yeytuo-injektionestettä, jos liuoksessa on värimuutoksia tai se sisältää hiukkasia. Kun liuos on vedetty injektiopulloista, ihonalaiset injektiot on annettava mahdollisimman pian. Annostelupakkauksen osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. 18 gaugen neula on tarkoitettu vain liuoksen vetämiseen injektiopullosta. Koko annokseen tarvitaan kaksi 1,5 ml:n injektiota.

Pakkausselosteessa on täydelliset ohjeet Yeytuo-injektionesteen käytöstä ja käsittelystä (ks. Käyttöohjeet).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1976/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yeytuo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg lenakapaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Beigenvärinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 10 mm x 21 mm. Tabletin toisella puolella on upotusmerkintä ”GSI” ja toisella puolella ”62L”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yeytuo-tabletit on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa altistusta edeltävään estohoitoon (PrEP-hoitoon) vähentämään sukupuoliteitse tarttuvan HIV-1-infektion riskiä aikuisilla ja nuorilla, joilla HIV-1-tartunnan riski on suurentunut ja jotka painavat vähintään 35 kg, seuraavissa tilanteissa:

- suun kautta annettava latausannos
- suun kautta annettava siltahoito

(ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Yeytuo-valmistetta saa määrätä vain HIV-infektion ennaltaehkäisyyn perehtynyt lääkäri.

Kaikille henkilöille on tehtävä HIV-1-seulonta ennen lenakapaviirihoidon aloittamista ja myös kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Sekä antigeeni-vasta-aineyhdistelmätestistä että HIV-RNA-testistä on saatava negatiivinen tulos. Lääkkeen määrääjän on suositeltavaa tehdä molemmat testit, vaikka HIV-RNA-testin tulos saataisiin vasta lenakapaviirihoidon aloittamisen jälkeen. Jos käytettävissä ei ole yhdistelmätestausta, johon sisältyvät molemmat testit, testauksessa on noudatettava paikallisia suosituksia.

Ennen Yeytuo-hoidon aloittamista terveydenhuollon ammattilaisten täytyy tunnistaa henkilöt, joille hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja 6 kuukauden välein annettavien ylläpitoinjektioiden annostusohjelma soveltuu, ja keskustella heidän kanssaan siitä, miksi on tärkeää tulla valmisteiden antokäynneille sovitusti (ks. kohta 4.4).

Annostus

Annostusohjelma aikuisille ja nuorille, joiden paino on vähintään 35 kg, koostuu pakollisesta aloitusannoksesta (injektiot ihon alle ja suun kautta otettavat tabletit) (taulukko 1) ja sen jälkeen 6 kuukauden välein annettavista ylläpitoannoksista (injektiot ihon alle).

Hoidon aloittaminen

Päivänä 1 pakollinen annos on 927 mg lenakapaviiria injektiona ihon alle ja 600 mg suun kautta.

Päivänä 2 pakollinen annos on 600 mg suun kautta.

Taulukko 1: Annostusohjelma lenakapaviirihoitoa aloitettaessa

Aika	
Lenakapaviiriannos: aloitus ^a	
Päivä 1	927 mg ihonalaisena injektiona (kaksi 1,5 ml:n injektiota ^b) 600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)
Päivä 2	600 mg suun kautta (2 kpl 300 mg:n tabletteja)

a Ihon alle annettavia injektioita ja suun kautta otettavia tabletteja sisältävä hoidon aloitusvaihe on kokonaisuudessaan pakollinen, sillä lenakapaviirin teho on osoitettu vain tätä annostusohjelmaa käytettäessä.

b Kaksi injektiota, joista jälkimmäinen on annettava vähintään 5 senttimetrin etäisyydelle ensimmäisestä (ks. Yeytuo-injektioneste, liuos -valmisteyhteenvetöön kohta Antotapa).

Aloitusannoksen unohtuminen

Jos päivänä 1 tai päivänä 2 suun kautta otettava aloitusannos (600 mg) unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian. Päivän 1 ja päivän 2 annoksia ei saa ottaa samana päivänä.

Ennakoitu injektion viivästyminen

Jos ylläpito-hoidon aikana ennakoitaan, että 6 kuukauden välein annettava injektio tulee viivästymään yli 2 viikolla suunnitellusta ajankohdasta, voidaan tilapäisesti (tarvittaessa enintään 6 kuukauden ajan) käyttää lenakapaviiritabletteja suun kautta otettavana siltahoitona, kunnes injektiohoitoa voidaan jatkaa. Suun kautta otettava siltahoito tulee aloittaa 26–28 viikon sisällä viimeisimmästä injektioista. Annostusohjelma on 300 mg (1 tabletti) suun kautta 7 vuorokauden välein. Ylläpitoinjektioiden antoa tulee jatkaa 7 päivän kuluessa viimeisimmästä suun kautta otetusta annoksesta.

Oksentelu

Jos henkilö oksentaa 3 tunnin sisällä suun kautta otetun lenakapaviiriannoksen ottamisesta, hänen on otettava toinen annos suun kautta. Jos henkilö oksentaa yli 3 tunnin kuluttua lenakapaviiriannoksen ottamisesta suun kautta, toista suun kautta otettavaa lenakapaviiriannosta ei tarvitse ottaa, vaan aikataulun mukaista annostusta on jatkettava.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille. Lenakapaviirin käytöstä 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla henkilöillä on saatavilla vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] $\geq$ 15 ml/min). Lenakapaviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (joiden CrCl on $<$ 15 ml/min tai jotka ovat munuaiskorvaushoidossa) (ks. kohta 5.2), joten lenakapaviiria on käytettävä varoen näille henkilöille.

Maksan vajaatoiminta

Lenakapaviiriannosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Lenakapaviiria ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2), joten lenakapaviiria on käytettävä varoen näille henkilöille.

Pediatriset potilaat

Lenakapaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 35 kg painavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Lenakapaviiritabletit otetaan suun kautta aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella tai murskata, koska pureskelun tai murskaamisen vaikutuksia lenakapaviirin imeytymiseen ei ole tutkittu. Jos henkilö ei pysty nielemään tablettia kokonaisuutena, tabletti voidaan puolittaa ja molemmat puolikkaat ottaa peräjälkeen, kunhan koko annos otetaan välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö henkilöillä, joiden HIV-1-status on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusoiden käyttö, kuten:

- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

(ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennaltaehkäisystrategia

Yeytuo-valmistetta saa käyttää HIV-1-tartunnan ennaltaehkäisyyn vain henkilöille, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia. HIV-1-negatiivisuus on varmistettava ennen lenakapaviirihoidon aloittamista ja myös kliinisen tarpeen mukaan lenakapaviirihoidon aikana.

Jos tuoretta (< 1 kuukausi) HIV-1-altistusta epäillään tai jos henkilöllä on akuuttiin HIV-1-infektioon sopivia kliinisiä oireita, HIV-1-status on tarkistettava uudelleen.

Yeytuo-valmistetta tulee käyttää HIV-1-infektion ennaltaehkäisyyn osana sukupuolitauditartuntojen riskin pienentämisstrategiaa. On tunnistettava henkilöt, joille hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja 6 kuukauden välein annettavien ylläpitoinjektioiden annostusohjelma soveltuu. Hoidon pakollisen aloitusvaiheen ja ylläpito-hoidon annostusaikataulun (ks. kohta 4.2) noudattamatta jättäminen voi johtaa HIV-1-tartuntaan. Henkilöille on annettava neuvontaa ja tukea lenakapaviirin anto-ohjelman noudattamisesta, muista sukupuolitautilien ehkäisykeinoista ja HIV-1:n ja muiden sukupuolitautilien testauksen tärkeydestä.

Plasman keskimääräiset lenakapaviiripitoisuudet, joilla on yhteys merkittävään viruksia tuhoavaan vaikutukseen, saavutettiin hoidon pakollisen aloitusvaiheen päivänä 2, ja ne säilyivät 26 viikon annosvälin ajan (ks. kohta 5.2). Ei tiedetä tarkalleen, kuinka pitkän ajan kuluttua lenakapaviirilla toteutettavan, altistusta edeltävän HIV-1-estohoidon aloittamisesta saavutetaan maksimaalinen suoja HIV-1-infektiota vastaan.

Resistenssin riski

Lenakapaviiri ei välttämättä aina estä HIV-1-tartuntaa (ks. kohta 5.1). Lenakapaviiriresistenssin kehittymisriski on olemassa, jos henkilö saa HIV-1-tartunnan ennen Yeytuo-hoidon aloittamista, hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen. Riskin minimoimiseksi on ehdottoman tärkeää vahvistaa HIV-1-negatiivisuus ennen jokaista myöhempää injektiota ja myös kliinisen tarpeen mukaan. Yeytuo ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma, ja mutaatioita on ilmennyt joillakin pelkkää Yeytuo-valmistetta käyttäneillä henkilöillä, joilla on ollut toteamaton HIV-1-infektio. Henkilöiden, joilla todetaan HIV-1-infektio, on välittömästi aloitettava kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma resistenssin kehittymisriskin pienentämiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n ja P-gp:n keskivahvoja indusioijia, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjiä, ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenakapaviirin farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n substraatti. CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaat indusioijat saattavat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä voi heikentää lenakapaviirin tehokkuutta. Lenakapaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n voimakkaiden indusioijien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Keskivahvat CYP3A:n ja P-gp:n indusioijat voivat pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa. Lenakapaviirin samanaikaista käyttöä CYP3A:n ja P-gp:n keskivahvojen indusioijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat sekä CYP3A:n, P-gp:n että UGT1A1:n (eli kaikkien 3 reitin) estäjät saattavat suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, joten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat CYP3A4-estäjät yksinään tai voimakkaat sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjät eivät suurennakaan lenakapaviirialtistusta kliinisesti merkittävästi.

Lenakapaviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lenakapaviiri on keskivahva CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä. Varovaisuutta on noudatettava, jos lenakapaviiria annetaan samanaikaisesti sellaisen herkän CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi. Lenakapaviiri ei ole kliinisesti merkittävä BCRP:n estäjä eikä estä OATP:tä.

Kliiniset tiedot yhteisvaikutuksista, joissa toinen lääke on vaikuttanut kielteisesti lenakapaviiriin, ovat peräisin suun kautta otettavalla lenakapaviirilla tehdyistä tutkimuksista. Ihon alle annettavasta lenakapaviirista ei ole saatavilla kliinisiä yhteisvaikutustietoja.

Taulukko 2: Yeytuo-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä lenakapaviirin kanssa koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini ^{a,b} (600 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n indusioija ja P-gp:n ja UGT:n indusioija)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikaista käyttöä ei

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä lenakapaviirin kanssa koskeva suositus
Rifapentiini	Samanaikainen rifabutiinin tai rifapentiinin käyttö saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	suositella (ks. kohta 4.4).
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Okскарbatsepiini Fenobarbitaali	Lenakapaviirin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Vaihtoehtoisia kouristuslääkkeitä on harkittava.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Atatsanaviiri/kobisistaatti ^{b,c,d} (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja UGT1A1:n ja P-gp:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Lenakapaviirin ja voimakkaiden CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi ^{b,c,d} (600 mg kerran vuorokaudessa) (keskivahva CYP3A:n indusoija ja P-gp:n indusoija)	Lenakapaviiri: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Kobisistaatti ^{b,c,d} (150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Darunaviiri/kobisistaatti ^{b,c,d} (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n estäjä ja indusoija)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviirialafenamidi ^{c,e} (25 mg) (P-gp:n substraatti)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofoviiri ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Samanaikainen käyttö ei edellytä tenofoviirialafenamidiannoksen muuttamista.
ERGOTJOHDANNAISET		
Dihydroergotamiini Ergotamiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava, kun dihydroergotamiinia tai ergotamiinia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä lenakapaviirin kanssa koskeva suositus
FOSFODIESTERAASI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
Sildenafilfiili Tadalafiili Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa.	PDE-5:n estäjien käyttö keuhkoverenpainetaudin hoidossa: Samanaikaista käyttöä tadalafiilin kanssa ei suositella. PDE-5:n estäjien käyttö erektiohäiriön hoidossa: Sildenafilfiili: suositellaan 25 mg:n aloitusannosta. Vardenafiili: enintään 5 mg 24 tunnin aikana. Tadalafiili: • Käyttö tarvittaessa: enintään 10 mg 72 tunnin välein • Käyttö kerran vuorokaudessa: annos enintään 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDIT (systeemiset)		
Deksametasoni Hydrokortisoni/kortisoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa saattaa suurentaa kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö systeemisen deksametasonin kanssa saattaa pienentää lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikainen lenakapaviirin käyttö sellaisten kortikosteroidien kanssa, joiden altistus suurenee merkitsevästi CYP3A:n estäjiä käytettäessä, voi suurentaa Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaislaman riskiä. Aloita pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta seuraten. Varovaisuutta on noudatettava, kun systeemistä deksametasonia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa, etenkin pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja on harkittava.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	Aloita lovastatiini- ja simvastatiinihoito pienimmällä aloitusannoksella ja säädä annosta varoen ja turvallisuutta (esim. myopatian varalta) seuraten.
Atorvastatiini		Samanaikainen käyttö ei edellytä atorvastatiiniannoksen muuttamista.
Pitavastatiini ^{C_e} (2 mg:n kerta-annos; samaan aikaan tai 3 päivää lenakapaviirin jälkeen) (OATP:n substraatti)	Pitavastatiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä pitavastatiini- tai rosuvastatiiniannoksen muuttamista.
Rosuvastatiini ^{C_e} (5 mg:n kerta-annos) (BCRP:n ja OATP:n substraatti)	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Varovaisuutta on noudatettava, ja

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä lenakapaviirin kanssa koskeva suositus
	Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa digoksiinin pitoisuuksia plasmassa.	digoksiinin terapeuttisen pitoisuuden seurantaan suositellaan.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami ^{c,e} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; samanaikainen anto) (CYP3A:n substraatti)	Midatsolaami AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksimidatsolaami ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Varovaisuutta on noudatettava, kun midatsolaamia tai triatsolaamia annetaan samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa.
Midatsolaami ^{c,e} (2,5 mg:n kerta-annos; suun kautta; 1 vuorokausi lenakapaviirin jälkeen) (CYP3A:n substraatti)	Midatsolaami AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksimidatsolaami ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triatsolaami	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa triatsolaamin pitoisuutta plasmassa.	
ANTIKOAGULANTIT		
Suorat antikoagulantit (DOAC) Rivaroksabaani Dabigatraani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa.	Mahdollisen verenvuotoriskin takia suoran antikoagulantin annoksen säätäminen voi olla tarpeen. Katso suoran antikoagulantin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä keskivahvojen CYP3A:n estäjien ja/tai P-gp:n estäjien kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli ^{a,b,h} (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa / 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) (voimakas CYP3A:n estäjä)	Lenakapaviiri: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä lenakapaviiriannoksen muuttamista.
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa voi suurentaa lenakapaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Famotidiini ^{a,b} (40 mg kerran vuorokaudessa, 2 tuntia ennen lenakapaviiria)	Famotidiini: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö ei edellytä famotidiiniannoksen muuttamista.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksiin. AUC- ja C _{max} -arvojen prosentuaalisen muutoksen keskiarvo	Samanaikaista käyttöä lenakapaviirin kanssa koskeva suositus
SUUN KAUTTA OTETTAVAT TAI PITKÄVAIKUTTEISET EHKÄISYVALMISTEET		
Pitkävaikutteiset ehkäisyvalmisteet: Medroksiprogesteroniasetaatti Etonogestreeli Noretisteronienantaatti	Havainnointitietojen perusteella pitkävaikutteisten ehkäisyvalmisteiden altistuksessa ei tapahdu kliinisesti merkittäviä muutoksia.	Suun kautta otettavien tai pitkävaikutteisten ehkäisyvalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Ehkäisytabletit: Etinyyliestradioli Progestiinit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.	
SUKUPUOLENKORJAUSHOIDOSSA KÄYTETYT HORMONIT (feminisoivat tai maskulinisoivat)		
Estradioli Testosteroni	Havainnointitietojen perusteella estradiolin ja testosteronin altistuksessa ei tapahdu kliinisesti merkittäviä muutoksia.	Samanaikainen käyttö ei edellytä näiden sukupuolenkorjaushoidossa käytettyjen hormonien annosten muuttamista.
Antiandrogeenit Progestiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö lenakapaviirin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.	

- a Paastoarvo.
b Tässä tutkimuksessa käytettiin käyttämällä lenakapaviirin 300 mg:n kerta-annosta suun kautta.
c Ruokailun jälkeen.
d Nämä antiretroviraaliset lääkevalmisteet ovat kyseisten entsyymien/transportterien koesubstraatteja, eikä niitä pidä antaa samanaikaisesti lenakapaviirin kanssa PrEP-hoidossa.
e Tässä tutkimuksessa käytettiin lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annosta kahden vuorokauden latausannostuksen (600 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen; lenakapaviirin 600 mg:n kerta-annos annettiin suun kautta kunkin samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen kanssa.
f Tenofoviirialafenamidi muuntuu tenofoviiriksi *in vivo*.
g Midatsolaamin aktiivinen päämetaboliitti.
h Tässä tutkimuksessa käytettiin yhden päivän ajan vorikonatsolin latausannosta 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja sen jälkeen ylläpitoannosta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Henkilöt, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos henkilö suunnittelee raskaaksi tulemistä, hänen kanssaan on keskusteltava Yeytuo-hoidon aloittamisen tai jatkamisen hyödyistä ja riskeistä raskauden aikana.

Raskaus

Lenakapaviirin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (130 raskaudesta). Epäsuotuisien raskauden lopputulosten yleisyys Yeytuo-hoitoa saaneilla osallistujilla oli yleisväestössä raportoidulla tasolla.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Yeytuo-valmisteen käyttämistä raskauden aikana voidaan harkita, jos odotettavissa oleva hyöty on sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

Imetys

Lenakapaviiri erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Pieniä lenakapaviiripitoisuuksia on todettu vauvoilla, joita imettäneet äidit tulivat raskaaksi Yeytuo-hoidon aikana (ks. kohta 5.2). Lenakapaviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoja.

Yeytuo-valmisteen käyttämistä imetyksen aikana voidaan harkita, jos odotettavissa oleva hyöty on lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

Hedelmällisyys

Tietoja lenakapaviirin vaikutuksista ihmisten (miesten tai naisten) hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu, että lenakapaviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yeytuo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Suun kautta otetulla lenakapaviirilla ei todettu haittavaikutuksia aikuisilla eikä nuorilla PURPOSE 1- ja PURPOSE 2 -tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa henkilöä täytyy tarkkailla haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta. Yeytuo-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoito, mukaan lukien henkilön peruselintoimintojen tarkkailu ja kliinisen tilan seuranta. Koska lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX31

Vaikutusmekanismi

Lenakapaviiri on monivaiheinen, selektiivinen HIV-1:n kapsidin toiminnan estäjä, joka sitoutuu suoraan kapsidiproteiiniin (CA) alayksikköjen väliseen rajapintaan. Lenakapaviiri estää HIV-1:n replikaatiota häiritsemällä viruksen elinkaaren monia olennaisia vaiheita, joihin kuuluvat HIV-1:n proviraalisen DNA:n kapsidivälitteinen siirtyminen tumaan (estämällä tumaan kuljettavien proteiinien kiinnittymisen kapsidiin), viruksen rakentuminen ja vapautuminen (häiritsemällä Gag/Gag-Pol-toimintaa, jolloin CA-proteiinien alayksikköjen tuotanto vähenee) ja kapsidin ytimen muodostuminen (hidastamalla kapsidin alayksikköiden yhteenliittymistä, jolloin kehittyä epämuodostuneita kapsideja).

Antiviraalinen vaikutus ja selektiivisyys *in vitro*

Lenakapaviirin antiviraalista vaikutusta HIV-1:n laboratorioisolaatteja ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluiissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. EC₅₀-arvot olivat 30–190 pM ja selektiivisyysarvot (CC₅₀/EC₅₀) 140 000 – > 1 670 000 villityypin HIV-1-virukselle. Lenakapaviirin proteiinikorjattu EC₉₅ oli 4 nM (3,87 ng per ml) MT-4-T-solulinjassa villityypin HIV-1-virukselle.

Lenakapaviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G ja H.

Lenakapaviiri oli 15–25 kertaa vähemmän aktiivinen HIV-2-isolaatteja kuin HIV-1-isolaatteja vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä

Soluviljelyssä valikoitui HIV-1-variantteja, joiden herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt. Lenakapaviirilla tehdyissä *in vitro* -resistenssin valikoitumista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin 7 mutaatiota kapsidiproteiinissa: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S ja T107N yksittäin tai kahden mutaation yhdistelminä. Fenotyyppinen herkkyys lenakapaviirille oli heikentynyt 4 – > 3 226-kertaisesti verrattuna villityypin virukseen.

Kliinisissä tutkimuksissa

PURPOSE 1 -tutkimuksen lenakapaviiriryhmän osallistujilla todettiin kaksi hoidonaikeista infektiota (infektioita, jotka ilmaantuivat sen jälkeen, kun altistusta edeltävä HIV-1-estohoito lenakapaviirilla oli aloitettu). Molemmat infektiot kehittyivät ensisijaisen analyysin jälkeen. Yhden osallistujan virus genotyyppitettiin, eikä lenakapaviiriresistenssiin liittyviä kapsidisubstituutioita havaittu. Toisella osallistujalla viruskuorma oli liian pieni genotyyppitykseen.

PURPOSE 2 -tutkimuksen lenakapaviiriryhmän osallistujilla todettiin kolme hoidonaikeista infektiota. Yksi infektiosta kehittyi ensisijaisen analyysin jälkeen. Näillä kolmella osallistujalla havaittiin viruksia, joissa oli lenakapaviiriresistenssiin liittyviä kapsidisubstituutioita (kahdella N74D ja yhdellä Q67H/K70R).

Ristiresistenssi

Lenakapaviirin antiviraalinen vaikutus *in vitro* määritettiin laajasti sellaisia HIV-1:n kohdennettuja mutantteja ja potilaista peräisin olevia HIV-1-isolaatteja vastaan, joilla oli resistenssi neljää retroviruslääkkeiden pääluokkaa (NRTI, NNRTI, INSTI ja PI; n = 58) kohtaan, sekä sellaisia viruksia vastaan, joilla oli resistenssi maturaation estäjiä (n = 32) tai virusten sisäänpääsyä estäviä viruslääkkeitä (fostemsaviiri, ibalitsumabi, maraviroki ja enfuvirtidi; n = 42) kohtaan. Nämä tiedot viittasivat siihen, että lenakapaviiri pysyi täysin aktiivisena kaikkia testattuja variantteja vastaan, joten sen resistenssi-profiilissa ei ollut päällekkäisyyttä. Luonnollisesti esiintyvät Gag-polymorfismit eivät myöskään vaikuttaneet lenakapaviirin antiviraaliseen aktiivisuuteen potilaista peräisin olevissa isolaateissa.

Vaikutukset EKG:hen

QT/QTc-aikaa koskevassa perusteellisessa rinnakkaistutkimuksessa lenakapaviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-aikaan. Lenakapaviirin supratherapeuttisilla altistuksilla (16 kertaa suurempia kuin terapeuttinen altistus lenakapaviirille) QTcF-ajan pitenemisen ennustettu keskiarvo (90 %:n luottamusvälin yläraja) oli 2,6 (4,8) ms, eikä todetuilla lenakapaviirin pitoisuuksilla plasmassa ollut yhteyttä QTcF-muutokseen (p = 0,36).

Kliiniset tiedot

Lenakapaviirin tehoa ja turvallisuutta HIV-1-tartunnan ennaltaehkäisyssä arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, monikansallisessa tutkimuksessa (PURPOSE 1 ja PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Tämä tutkimus tehtiin seksuaalisesti aktiivisilla cissukupuolisilla naisilla. Osallistujat satunnaistettiin saamaan lenakapaviiria suositellun annostusohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1 Yeytuo injektioneste, liuos -valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2; n = 2 134), emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (FTC/TAF) -hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 2 136) tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (FTC/TDF) -hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 1 068) suhteessa 2:2:1.

Osallistujien mediaani-ikä oli 21 vuotta (vaihteluväli 16–26), ja 99,9 % osallistujista oli tummaihoisia. Satunnaistettujen osallistujien lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset kuin seulotun populaation.

Lenakapaviirin teho varmistettiin vertaamalla HIV-1:n ilmaantuvuutta lenakapaviiriryhmässä HIV-1:n ilmaantuvuuteen FTC/TDF-ryhmässä. Hoidonaikaisia HIV-1-infektioita ei havaittu yhdelläkään (0 %) lenakapaviiriryhmän osallistujalla, mutta niitä havaittiin 16:lla (1,5 %) FTC/TDF-ryhmän osallistujalla. Lenakapaviirihoidon paremmuus FTC/TDF-hoitoon nähden osoitettiin, sillä se pienensi HIV-1-tartunnan riskiä 100 % (taulukko 3).

Taulukko 3: Kokonaistulokset HIV-1-infektion osalta PURPOSE 1 -tutkimuksessa

	Lenakapaviiri n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI)
Henkilövuotta	1 939	949	-
HIV-1-infektiot (ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohden)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapaviiri / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = luottamusväli

PURPOSE 2

Tämä tutkimus tehtiin seksuaalisesti aktiivisilla cissukupuolisilla miehillä, transsukupuolisilla naisilla, transsukupuolisilla miehillä ja sukupuoleltaan ei-binäärisillä henkilöillä. Osallistujat satunnaistettiin saamaan lenakapaviiria suositellun annostusohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1 Yeytuo injektioneste, liuos -valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2; n = 2 179) tai FTC/TDF-hoitoa kerran vuorokaudessa (n = 1 086) suhteessa 2:1.

Osallistujien mediaani-ikä oli 29 vuotta (vaihteluväli 17–74); 33 % oli valkoihoisia, 27 % tummaihoisia, 13 % aasialaisia ja 63 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia; 22 % ilmoitti edustavansa sukupuolen moninaisuutta (transsukupuolisia naisia, transsukupuolisia miehiä ja sukupuoleltaan ei-binäärisiä henkilöitä) ja 1 % oli yli 65-vuotiaita. Satunnaistettujen osallistujien lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset kuin seulotun populaation.

Lenakapaviirin teho varmistettiin vertaamalla HIV-1:n ilmaantuvuutta lenakapaviiriryhmässä HIV-1:n ilmaantuvuuteen FTC/TDF-ryhmässä. Hoidonaikaisia HIV-1-infektioita havaittiin kahdella (0,1 %) lenakapaviiriryhmän osallistujalla ja yhdeksällä (0,8 %) FTC/TDF-ryhmän osallistujalla. Lenakapaviirihoidon paremmuus FTC/TDF-hoitoon nähden osoitettiin, sillä se pienensi tartunnan riskiä 89 % (taulukko 4). Niillä kahdella HIV-1-tartunnan saaneella osallistujalla, jotka saivat lenakapaviiria, infektio diagnosoitiin tavanomaisella serologisella HIV-testauksella.

Taulukko 4: Kokonaistulokset HIV-1-infektion osalta PURPOSE 2 -tutkimuksessa

	Lenakapaviiri n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Esiintyvyyssuhde (95 %-n CI)
Henkilövuotta	1 938	967	-
HIV-1-infektiot (ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohden)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapaviiri / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = luottamusväli

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset lenakapaviirin käytöstä HIV-1-infektion estohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 FarmakokinetiikkaImeytyminen*Anto ihon alle*

Lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus ihon alle annon jälkeen oli 91 % populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Ihon alle annettu lenakapaviiri muodostaa antokohtaan lääkevaraston, josta lenakapaviiria vapautuu hitaasti niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 84 vuorokauden kuluttua annoksen antamisesta.

Anto suun kautta

Suun kautta annettu lenakapaviiri imeytyy niin, että huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua lenakapaviirin antamisesta. Suun kautta annetun lenakapaviirin absoluuttinen hyötyosuus on pieni (noin 4–7 %) populaatiofarmakokineettisen analyysin perustella. Lenakapaviiri on P-gp:n substraatti.

Lenakapaviirin AUC, $C_{\max}$ ja $t_{\max}$ olivat vähärasvaisen (n. 400 kcal, 25 % rasvaa) tai runsasrasvaisen (n. 1 000 kcal, 50 % rasvaa) aterian jälkeen mitattuina vastaavanlaiset kuin tyhjään mahaan antamisen jälkeen. Lenakapaviiri voidaan antaa suun kautta ruuasta riippumatta.

Farmakokineettiset parametrit

Arviot aikuisille ja nuorille (paino vähintään 35 kg) suun kautta ja ihon alle annetun lenakapaviirin populaatiofarmakokineettisistä parametreista annetaan taulukossa 5. Altistukset ovat samankaltaisia riippumatta siitä, annetaanko lenakapaviiri vatsan vai reiden ihon alle.

Taulukko 5: Suun kautta ja ihon alle annetun lenakapaviirin farmakokineettiset parametrit Yeytuo-valmistetta saavilla aikuisilla ja nuorilla osallistujilla

Parametri, keskiarvo (% CV)^{a,b}	Päivästä 1 viikon 26 loppuun	Vakaa tila
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
$C_{\max}$ (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C_{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = variaatiokerroin

a Simuloitu altistus käyttäen populaatiofarmakokineettistä analyysiä

b Plasman keskimääräiset lenakapaviiripitoisuudet saavuttivat merkittävään antiviraaliseen aktiivisuuteen yhdistetyn IQ4-tason (inhibitory quotient 4, estoa kuvaava osamäärä 4; 4 kertaa suurempi kuin proteiiniin korjattu 95-prosenttisesti tehokas

pitoisuus *in vitro*) hoidon pakollisen aloitusvaiheen päivään 2 mennessä ja pysyivät IQ4-tasoa suurempina 26 viikkoa kestäneen annosvälin ajan.

Jakautuminen

Lenakapaviirin vakaan tilan jakautumistilavuus oli 1 657 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Lenakapaviiri sitoutuu voimakkaasti (99,8 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin laskimoon kerta-annos radioaktiivisesti leimattua lenakapaviiria, 76 % kokonaisradioaktiivisuudesta todettiin ulosteesta ja < 1 % virtsasta. Lenakapaviiri oli pääasiassa muuttumattomana plasmassa (69 %) ja ulosteessa (33 %). Lenakapaviiri eliminoitui vähemmässä määrin metaboloitumalla. Lenakapaviiri metaboloitui oksidaation, N-dealkylaation, hydrogenaation, amidihydrolyysin, glukuronidaation, heksoosikonjugaation, pentoosikonjugaation ja glutationikonjugaation välityksellä; pääasiassa CYP3A:n ja UGT1A1:n kautta. Mikään yksittäinen kiertävä metaboliitti ei muodostanut yli 10 %:n osuutta plasman lääkeainealtistuksesta.

Eliminaatio

Puoliintumisajan mediaani suun kautta annon jälkeen oli 10–12 päivää ja ihonalaisen annon jälkeen 8–12 viikkoa. Lenakapaviirin systeeminen puhdistuma oli 3,4 l/h populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on epälineaarinen ja pienempi kuin suorassa suhteessa annokseen annosalueella 50 – 1 800 mg.

Ihonalaisena injektiona (309 mg/ml) annetun lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikka on suorassa suhteessa annokseen annosalueella 309–927 mg.

Muut erityisryhmät

Ikä, sukupuoli, sukupuoli-identiteetti, rotu, etninen tausta ja paino

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jonka tiedot olivat peräisin vähintään 35 kg painavilla aikuisilla (mukaan lukien pienellä määrällä iäkkäitä osallistujia (n = 19; ≥ 65 – 78 vuotta)) ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista, ei tunnistettu mitään ikään, syntymässä määritettyyn sukupuoleen, sukupuoli-identiteettiin, rotuun, etniseen taustaan tai painoon liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja lenakapaviirialtistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa vaiheen 1 tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Lenakapaviirialtistusten (kokonais- ja sitoutumaton) keskiarvot olivat 1,47–2,84-kertaisia AUC_{inf}-arvojen suhteen ja 2,61–5,03-kertaisia C_{max}-arvojen suhteen henkilöillä, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), verrattuna osallistujiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lenakapaviirin altistus-vastesuhteen perusteella tätä suurenemista ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun 300 mg:n lenakapaviirikerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tähän tarkoitukseen suunnitellussa tutkimuksessa osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ja < 30 ml/minuutti). Lenakapaviirialtistukset suurenivat (AUC_{inf} 84 % ja C_{max} 162 %) osallistujilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna osallistujiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali; suurenemista ei kuitenkaan pidetty kliinisesti

merkityksellisenä. Lenakapaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysipotilaat (ks. kohta 4.2). Koska lenakapaviirista noin 99,8 % on sitoutunut proteiineihin, dialyysin ei odoteta muuttavan lenakapaviirialtistusta.

Raskaus

Lenakapaviirialtistuksessa ei todettu mitään kliinisesti merkittäviä muutoksia raskauden tai synnytyksen jälkeisen jakson aikana verrattuna osallistujiin, jotka eivät olleet raskaana.

Imetys

Ihmisen äidinmaidon ja äidin plasman lenakapaviiripitoisuuksien suhteen mediaani (Q1, Q3) Yeytuo-valmistetta saaneilla osallistujilla (n = 102 kaltaistettua paria) oli 0,52 (0,38, 0,77). Vauvan plasman lääkeainepitoisuuden (n = 98) mediaani (Q1, Q3) oli 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) ja vastaava äidin plasman lääkeainepitoisuuden (n = 96) mediaani (Q1, Q3) oli 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Vauvan ja äidin plasman lenakapaviiripitoisuuksien suhteen mediaani (Q1, Q3) imetettävillä vauvoilla (n = 98 kaltaistettua paria), joiden äidit saivat Yeytuo-hoitoa, oli 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lenakapaviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärittelyissä.

Lenakapaviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg 13 viikon välein ja saivat aikaan noin 88-kertaisen altistuksen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin pistoskohdissa lenakapaviirin aiheuttamia ihonalaisia primaarisia sarkoomia eläimillä, jotka saivat lenakapaviiria 927 mg/kg 13 viikon välein. Sarkoomiin liittyi fibroosia ja tulehdusta. Suurella annoksella, jota saaneilla eläimillä oli kullakin enintään 16 pistoskohtaa, sarkoomia ilmeni 110 eläimestä 11:llä. Tämä vastasi < 1 %:n ilmaantuvuutta kaikissa pistoskohdissa suurta annosta saaneilla eläimillä. Lääkkeen pitoisuuksia pistoskohdissa, joihin lääkettä on varastoitunut, on vaikea määrittää, mutta systeemisesti annos 927 mg/kg vastaa 44-kertaista ihmisen altistusta ihmiselle suositellulla annoksella. NOAEL-tasolla (suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta) annos 309 mg/kg vastaa 25-kertaista altistusta verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella. Rotille muodostuu herkästi sarkoomia kohtiin, joihin ihonalaiset pistokset on annettu, mutta kliinistä merkitystä ei voida sulkea pois, kun otetaan huomioon lääkkeen vapautumisen pitkä kesto ihmisillä. Systeemiseen lenakapaviirialtistukseen ei liittynyt kasvaimia millään annoksella.

Tiineyden aikana lenakapaviiria saaneiden rotta- ja kaniemojen jälkeläisissä ei havaittu kehitykseen liittyviin päätemuuttujiin kohdistuvia toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia.

Rotilla enintään 9-kertaiset (uroksilla) ja 6-kertaiset (naarailla) lenakapaviirialtistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla enintään 20-kertaiset ja kaneilla enintään 159-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla enintään 6-kertaiset altistukset verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella eivät vaikuttaneet rottien pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Kopovidoni
Magnesiumstearaatti (E572)
Poloksameeri

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yeytuo-tabletit on pakattu valkoisesta suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettuun pulloon, jossa on polyesterispiraali ja silikageelikuivausainetta. Jokainen pullo on suljettu valkoisella, jatkuvakierteisellä, polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla sekä induktiosinetöidyllä alumiinipintaisella tiivisteellä. Pakkauskoko on 4 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1976/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (INJEKTIONESTE, LIUOS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yeytuo 464 mg injektioneste, liuos
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 463,5 mg:aa lenakapaviiria (lenacapavir).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös makrogolia (E1521) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 kerta-annosinjektiopulloa
2 siirtoneulaa
2 ruiskua
2 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1976/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (INJEKTIONESTE, LIUOS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Yeytuo 464 mg injektioneste, liuos
lenakapaviiri
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KÄYTTÖOHJEET-KORTTI VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE (INJEKTIONESTE, LIUOS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yeytuo 464 mg injektioneste, liuos
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

463,5 mg/1,5 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Vain terveydenhuollon ammattilaisille
KÄYTTÖOHJEET

INJEKTIOPULLO x 2



RUISKU x 2



18 G, 40 mm SIIRTONEULA x 2



22 G, 13 mm INJEKTIONEULA x 2



HUOMAA: kaikki osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HUOMIO!

- Koko annokseen tarvitaan **KAKSI 1,5 ml:n injektiota**
- 18 G:n neula on tarkoitettu **vain liuoksen vetämiseen injektiopullosta**

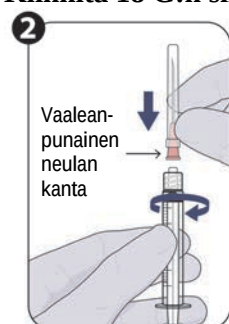
Varmista, että:

- injektiopullo ja valmisteltu ruisku sisältävät **keltaista tai ruskeaa liuosta, jossa ei ole hiukkasia**
- sisältö on **vahingoittumaton**
- valmiste **ei ole vanhentunut.**

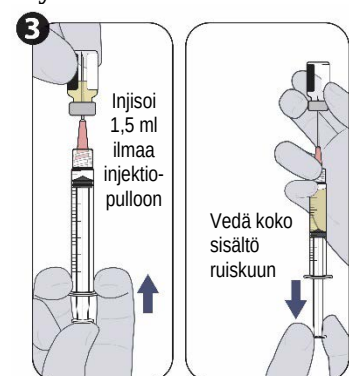
Valmistele injektiopullo



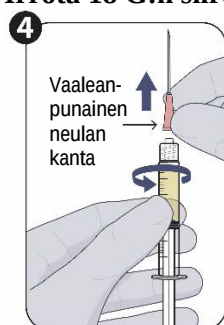
Kiinnitä 18 G:n siirtoneula ruiskuun



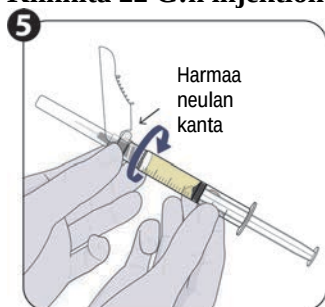
Täytä ruisku



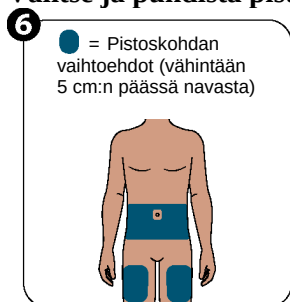
Irrota 18 G:n siirtoneula ruiskusta



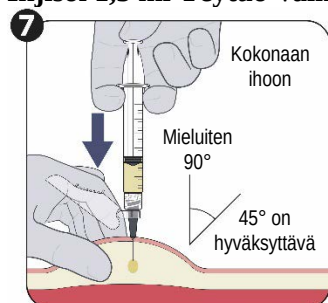
Kiinnitä 22 G:n injektioneula ruiskuun, poista ilmakuplat ja paina mäntä 1,5 ml:n kohdalle



Valitse ja puhdista pistoskohta



Injisoi 1,5 ml Yeytuo-valmistetta ihon alle



Anna toinen injektio



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON JA KOTELON ETIKETTI (KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yeytuo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lenakapaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg:aa lenakapaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

4 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1976/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Yeytuo [Vain kotelo]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen [Vain kotelo]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN
[Vain kotelo]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Yeytuo 464 mg injektioneste, liuos lenakapaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Yeytuo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yeytuo-valmistetta
3. Miten Yeytuo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yeytuo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Yeytuo on ja mihin sitä käytetään

Yeytuo-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on lenakapaviiri. Se on pitkävaikutteinen retroviruslääke, joka kuuluu kapsidin estäjien ryhmään. Yeytuo-valmisteen vaikuttava aine, lenakapaviiri, sitoutuu HIV-1-viruksen ulkokuoren proteiineihin ja estää virusta lisääntymästä ja leviämistä.

Yeytuo-valmistetta käytetään **HIV-1-infektion ennaltaehkäisyyn aikuisille ja nuorille**, joiden paino on vähintään 35 kg ja joilla on suurentunut HIV-1-tartunnan riski. Tätä kutsutaan *altistusta edeltäväksi estohoidoksi (PrEP)*. Sitä pitää käyttää yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yeytuo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Yeytuo-valmistetta

- jos olet **allerginen** lenakapaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos **et tiedä, onko sinulla HIV-infektio. Sinun on käytävä HIV-testissä** ennen Yeytuo-hoidon aloittamista sen varmistamiseksi, ettet ole jo saanut tartuntaa. Yeytuo voi estää HIV-tartunnan vain, jos sinulla ei jo ole sitä.
- jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **karbamatsepiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisemiseen
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

→ Jos arvelet, että jokin näistä koskee sinua, **älä ota Yeytuo-valmistetta ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Varoitukset ja varotoimet

- **Pelkän Yeytuo-valmisteen käyttö ei välttämättä estä HIV-tartuntaa. Noudata Yeytuo-hoidon aikana erityisiä varotoimia HIV-tartunnan ehkäisemiseksi.**

- Harrasta aina turvaseksiä. Käytä kondomia vähentääksesi kosketusta siemennesteen, emätineritteiden ja veren kanssa.
 - Älä käytä samoja neuloja tai muita pistämis- tai huumeidenkäyttötarvikkeita kenenkään muun kanssa, äläkä käytä tällaisia tarvikkeita uudelleen.
 - Käy testeissä muiden sukupuolitautilien (mm. kupan ja tippurin) varalta. Saat helpommin HIV-tartunnan, jos sinulla on tällainen tauti.
- **Käy HIV-testissä**, kun lääkäri tai sairaanhoitaja pyytää sinua tekemään niin. Sinun on käytävä testeissä säännöllisesti ennen Yeytuo-hoidon aloittamista ja ennen jokaista pistosta sen varmistamiseksi, että pysyt HIV-negatiivisena tämän lääkehoidon aikana.
 - **Tule kaikille vastaanottokäynneille**, jotta saat Yeytuo-injektiot ajoissa. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos harkitset injektiohoidon lopettamista: hoidon lopettaminen voi suurentaa HIV-tartunnan riskiä. Jos lopetat hoidon tai sovittu pistos jää väliin, sinun on ehkä otettava muita lääkkeitä tai noudatettava muita varotoimia HIV-tartunnan ja mahdollisen virusresistenssin riskin pienentämiseksi.
 - **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos epäilet saaneesi HIV-tartunnan. He saattavat suositella lisätestejä sen varmistamiseksi, ettei sinulla ole HIV-infektiota.
 - Jos sairastut influenssan kaltaiseen tautiin, olet saattanut saada äskettäin HIV-tartunnan. Seuraavat voivat olla HIV-infektion merkkejä:
 - väsymys
 - kuume
 - nivel- tai lihassärky
 - päänsärky
 - oksentelu tai ripuli
 - ihottuma
 - yöhikoilu
 - kaulan tai nivusten imusolmukkeiden suurentuminen.

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sairastut influenssan kaltaiseen tautiin** joko Yeytuo-hoitoa edeltävän kuukauden aikana tai milloin tahansa Yeytuo-hoidon aikana.

Jos sinulla on kysyttävää HIV-tartunnan ennaltaehkäisystä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- **Yeytuo-injektioneste on pitkävaikutteinen lääke**
Jos lopetat Yeytuo-injektiohoidon, elimistössäsi voi olla lenakapaviiria (Yeytuo-valmisteeseen vaikuttavaa ainetta) vielä vuoden kuluttua viimeisestä injektioista tai pidempäänkin, **mutta sen pitoisuus elimistössä saattaa olla liian pieni suojaamaan sinua HIV-tartunnalta.**
 - **Reaktiot Yeytuo-valmisteeseen pistoskohdassa**
- Pistoskohtaan voi muodostua kovettunut massa tai kyhmy. Joissakin tapauksissa tällaiset kyhmyt ovat säilyneet yli vuoden ajan, ja joissakin tapauksissa ne eivät välttämättä häviä. Jos kyhmy ei ole hävinnyt seuraavan pistoksen antamiseen mennessä, ilmoita asiasta lääkärille. Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä kenellekään alle 35 kg painavalle, koska sitä ei ole tutkittu tällaisilla henkilöillä.

Muut lääkevalmisteet ja Yeytuo

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Yeytuo-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden

lääkkeiden kanssa. Tämä saattaa estää Yeytuo-valmistetta tai muita lääkkeitä toimimasta kunnolla, tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin tai sairaanhoitajan saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosi.

Seuraavia lääkkeitä ei saa koskaan ottaa Yeytuo-valmisteen kanssa:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
- **karbamatsapiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisemiseen
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

→ Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Yeytuo-pistosta ja kerro asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi.**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- lääkkeet, joita käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon ja jotka sisältävät
 - rifabutiinia tai rifapentiinia
- kouristuslääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn ja jotka sisältävät
 - okskarbatsepiinia tai fenobarbitaalia
- lääkkeet, joita käytetään migreenin hoitoon ja jotka sisältävät
 - dihydroergotamiinia tai ergotamiinia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon ja jotka sisältävät
 - sildenafiliä tai tadalafilia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön hoitoon ja jotka sisältävät
 - vardenafiilia
- kortikosteroidit (tunnetaan myös nimellä ”steroidit”), jotka otetaan suun kautta tai injektioina allergioiden, tulehduksellisten suolistosairauksien ja muiden elimistön tulehduksellisten sairauksien hoitoon ja jotka sisältävät
 - deksametasonia tai hydrokortisonia/kortisonia
- lääkkeet, joita käytetään alentamaan kolesteroliarvoja ja jotka sisältävät
 - lovastatiinia tai simvastatiinia
- rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan sydänongelmia ja jotka sisältävät
 - digoksiinia
- unilääkkeet, jotka sisältävät
 - midatsolaamia tai triatsolaamia
- antikoagulantit, joita käytetään estämään ja hoitamaan verisuonitukoksia ja jotka sisältävät
 - rivaroksabaania, dabigatraania tai edoksabaania.

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä** tai jos alat käyttää jotakin niistä Yeytuo-hoidon aikana. Älä lopeta mitään lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Yeytuo on pitkävaikutteinen lääke. Jos keskusteltuasi lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa päätät lopettaa tämän lääkehoidon, ota huomioon, että lenakapaviiria voi olla pieninä pitoisuuksina elimistössäsi useiden kuukausien ajan viimeisen pistoksen jälkeen. Elimistössäsi olevat pienet lenakapaviirin pitoisuudet voivat vaikuttaa joihinkin muihin lääkkeisiin, jos otat tällaisia lääkkeitä 9 kuukauden kuluessa viimeisestä Yeytuo-pistoksesta. Tarkista lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, onko tällaisten lääkkeiden ottaminen turvallista lopetettuasi Yeytuo-hoidon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Yeytuo-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yeytuo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Yeytuo-valmistetta annetaan

Sinun on saatava negatiivinen tulos HIV-testistä ennen Yeytuo-hoidon aloittamista ja ennen jokaista pistosta.

Kun aloitat Yeytuo-hoidon, otat tabletteja suun kautta ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle pistoksia ihon alle. Sen jälkeen pistoksia annetaan 6 kuukauden välein.

Päivä 1:

- **Kaksi tablettia** otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle **kaksi pistosta**. Molemmat pistokset annetaan samalla kertaa vähintään 5 senttimetrin etäisyydelle toisistaan. Ne voidaan antaa vatsan alueelle tai reiteen.

Päivä 2:

- **Kaksi tablettia** otetaan suun kautta kuten yllä.

Kuuden kuukauden välein:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle **kaksi pistosta** kuten yllä.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuena, voit puolittaa sen. Ota molemmat puolikkaat peräjälkeen, jotta saat koko annoksen. Puolitettuja tabletteja ei saa säilyttää.

On tärkeää, että käyt suunnitelluilla vastaanottokäynneillä 6 kuukauden (26 viikon) välein saadaksesi Yeytuo-pistokset. Näin HIV-tartunnalta suojaava vaikutus säilyy.

- Sovi vastaanottokäynnit lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jotta saat seuraavat pistokset varmasti ajallaan.
- Seuraavat pistokset on annettava 28 viikon kuluessa viimeisimmästä pistoksesta.

Jos saat pistoksena suuremman Yeytuo-annoksen kuin sinun pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on epätodennäköistä, että sinulle annetaan liian suuri annos. Jos olet huolestunut asiasta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos Yeytuo-pistuskäynti jää väliin

- Jos arvelet, että et pääse sovitulle pistuskäynnille, ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan mahdollisimman pian keskustellaksesi vaihtoehtoistasi. Jos sinun täytyy lykätä sovitua pistuskäyntiä, voit ottaa pistoksen sijaan tilapäisesti Yeytuo-tabletteja.
- **Yeytuo-tablettien ottaminen tilanteessa, jossa pistuskäyntiä on lykättävä**
 - **Ota yksi tabletti suun kautta 7 vuorokauden välein, kunnes pistoshoitoa jatketaan.** Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.
 - On tärkeää, että jatkat Yeytuo-hoitoa lääkärin tai sairaanhoitajan suosituksen mukaan.

Jos unohdat ottaa tabletit tai oksennat ne, katso toimintaohjeet Yeytuo-tablettien pakkausselosteesta.

Älä lopeta Yeytuo-pistosten ottamista keskustelematta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa
Jatka Yeytuo-pistosten ottamista niin kauan kuin lääkäri tai sairaanhoitaja suosittelee. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja kehota tekemään niin. Yeytuo-injektoiden tai -tablettien ottamatta jättäminen suurentaa HIV-tartunnan riskiä.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- **Reaktiot Yeytuo-valmisteen pistoskohdassa**

Oireita voivat olla:

- kovettunut massa tai kyhmy, joka saattaa hävitä hitaammin kuin muut pistoskohdan reaktiot tai joka ei välttämättä häviä lainkaan
- kipu ja epämukavuus
- tulehdusreaktio, kuten punoitus, kutina ja turvotus
- avohaava iholla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Yeytuo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Yeytuo sisältää

Vaikuttava aine on lenakapaviiri. Yksi kertakäyttöinjektiopullo sisältää 463,5 mg lenakapaviiria.

Muut aineet ovat

Makrogoli (E1521), injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yeytuo-injektioneste, liuos (injektioneste) on kirkas, keltainen tai ruskea liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Yeytuo toimitetaan kahdessa lasisessa injektiopullossa, joista kumpikin sisältää 1,5 ml

injektioneistettä. Ne ovat annostelupakkauksessa, jossa on myös kaksi siirtoneulaa (joiden avulla lääkäri tai sairaanhoitaja vetää Yeytuo-valmistetta injektiopullosta), kaksi kertakäyttörüiskua ja kaksi injektioneulaa.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Yeytuo 464 mg -injektionesteen käyttöohjeet

Yksi pakkaus sisältää

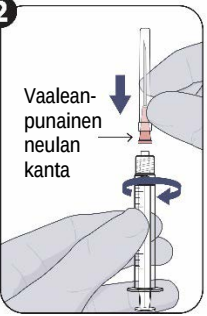
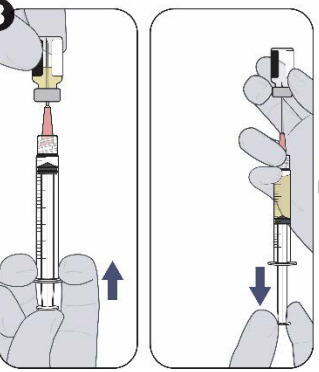
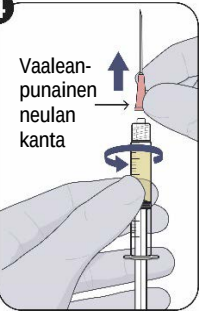
2 x injektiopullo	
2 x ruisku	
2 x 18 G, 40 mm siirtoneula	
2 x 22 G, 13 mm injektioneula	

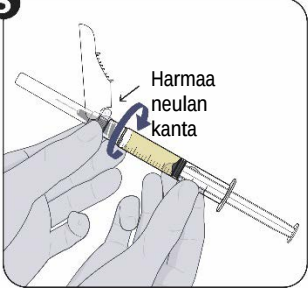
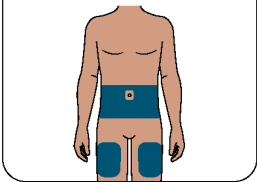
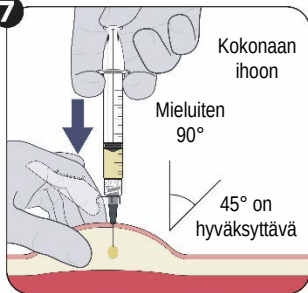
Kaikki osat on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Koko annokseen tarvitaan **kaksi 1,5 ml:n injektiota**. 18 G:n neula on tarkoitettu **vain liuoksen vetämiseen injektiopullosta**.

Varmista, että:

- injektiopullo sisältää **keltaista tai ruskeaa liuosta**, jossa **ei ole hiukkasia**
- sisältö on **vahingoittumaton**
- valmiste **ei ole vanhentunut**.

1. Valmistele injektiopullo	
	Poista korkki.
	Puhdista injektiopullon tulppa alkoholipyyhkeellä.
2. Kiinnitä 18 G:n siirtoneula ruiskuun	
	
3. Täytä ruisku	
	• Injisoi 1,5 ml ilmaa injektiopulloon. • Vedä koko sisältö ruiskuun.
4. Irrota 18 G:n siirtoneula ruiskusta	
	

5. Kiinnitä 22 G:n injektioneula ruiskuun, poista ilmakuplat ja paina mäntä 1,5 ml:n kohdalle	
5 	
6. Valitse ja puhdista pistoskohta	
6 ● = Pistoskohdan vaihtoehdot (vähintään 5 cm:n päässä navasta) 	Vaihtoehtoiset pistoskohdat (vähintään 5 cm navasta)
7. Injisoi 1,5 ml Yeytuo-valmistetta ihon alle	
7 	
8. Anna toinen injektio	
8 	

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Yeytuo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit lenakapaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Yeytuo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Yeytuo-valmistetta
3. Miten Yeytuo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yeytuo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Yeytuo on ja mihin sitä käytetään

Yeytuo-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on lenakapaviiri. Se on pitkävaikutteinen retroviruslääke, joka kuuluu kapsidin estäjien ryhmään. Yeytuo-valmisteen vaikuttava aine, lenakapaviiri, sitoutuu HIV-1-viruksen ulkokuoren proteiineihin ja estää virusta lisääntymästä ja leviämästä.

Yeytuo-valmistetta käytetään **HIV-1-infektion ennaltaehkäisyyn aikuisille ja nuorille**, joiden paino on vähintään 35 kg ja joilla on suurentunut HIV-1-tartunnan riski. Tätä kutsutaan *altistusta edeltäväksi estohoidoksi (PrEP)*. Sitä pitää käyttää yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa.

Lääkäri neuvoo sinua ottamaan Yeytuo-tabletteja, kun sinulle annetaan ensimmäisen kerran Yeytuo-pistokset.

Jos sinulle annetaan Yeytuo-pistoksia mutta arvelet, ettet pääse sovitulle Yeytuo-pistoskäynnille, voit ottaa sen sijaan Yeytuo-tabletteja, kunnes pistosten antamista voidaan jatkaa (ks. kohta 3).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Yeytuo-valmistetta

Älä ota Yeytuo-valmistetta

- jos olet **allerginen** lenakapaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos **et tiedä, onko sinulla HIV-infektio. Sinun on käytävä HIV-testissä** ennen Yeytuo-hoidon aloittamista sen varmistamiseksi, ettet ole jo saanut tartuntaa. Yeytuo voi estää HIV-tartunnan vain, jos sinulla ei jo ole sitä.
- jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:
 - **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
 - **karbamatsapiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohautuksien ehkäisemiseen
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

→ Jos arvelet, että jokin näistä koskee sinua, **älä ota Yeytuo-valmistetta ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Varoitukset ja varotoimet

- **Pelkän Yeytuo-valmisteen käyttö ei välttämättä estä HIV-tartuntaa. Noudata Yeytuo-hoidon aikana erityisiä varotoimia HIV-tartunnan ehkäisemiseksi.**
 - Harrasta aina turvaseksiä. Käytä kondomia vähentääksesi kosketusta siemennesteen, emätineritteiden ja veren kanssa.
 - Älä käytä samoja neuloja tai muita pistämis- tai huumeidenkäyttotarvikkeita kenenkään muun kanssa, äläkä käytä tällaisia tarvikkeita uudelleen.
 - Käy testeissä muiden sukupuolitautilien (mm. kupan ja tippurin) varalta. Saat helpommin HIV-tartunnan, jos sinulla on tällainen tauti.
- **Käy HIV-testissä**, kun lääkäri tai sairaanhoitaja pyytää sinua tekemään niin. Sinun on käytävä testeissä säännöllisesti ennen Yeytuo-hoidon aloittamista ja ennen jokaista pistosta sen varmistamiseksi, että pysyt HIV-negatiivisena tämän lääkeshoidon aikana.
- **Tule kaikille vastaanottokäynneille**, jotta saat Yeytuo-injektiot ajoissa. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos harkitset injektiohoidon lopettamista: hoidon lopettaminen voi suurentaa HIV-tartunnan riskiä. Jos lopetat hoidon tai sovittu pistos jää väliin, sinun on ehkä otettava muita lääkkeitä tai noudatettava muita varotoimia HIV-tartunnan ja mahdollisen virusresistenssin riskin pienentämiseksi.
- **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos epäilet saaneesi HIV-tartunnan. He saattavat suositella lisätestejä sen varmistamiseksi, ettei sinulla ole HIV-infektiota.
- Jos sairastut influenssan kaltaiseen tautiin, olet saattanut saada äskettäin HIV-tartunnan. Seuraavat voivat olla HIV-infektion merkkejä:
 - väsymys
 - kuume
 - nivel- tai lihassärkyt
 - päänsärky
 - oksentelu tai ripuli
 - ihottuma
 - yöhikoilu
 - kaulan tai nivusten imusolmukkeiden suurentuminen.

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sairastut influenssan kaltaiseen tautiin** joko Yeytuo-hoitoa edeltävän kuukauden aikana tai milloin tahansa Yeytuo-hoidon aikana.

Jos sinulla on kysyttävää HIV-tartunnan ennaltaehkäisystä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä kenellekään alle 35 kg painavalle, koska sitä ei ole tutkittu tällaisilla henkilöillä.

Muut lääkevalmisteet ja Yeytuo

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Yeytuo-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämä saattaa estää Yeytuo-valmistetta tai muita lääkkeitä toimimasta kunnolla, tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin tai sairaanhoitajan saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosi.

Seuraavia lääkkeitä ei saa koskaan ottaa Yeytuo-valmisteen kanssa:

- **rifampisiini**, käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon
- **karbamatsapiini, fenytoiini**, käytetään kouristuskohtauksien ehkäisemiseen
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

→ Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Yeytuo-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi.**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa erityisesti, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- lääkkeet, joita käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon ja jotka sisältävät
 - rifabutiinia tai rifapentiinia
- kouristuslääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn ja jotka sisältävät
 - okskarbatsepiinia tai fenobarbitaalia
- lääkkeet, joita käytetään migreenin hoitoon ja jotka sisältävät
 - dihydroergotamiinia tai ergotamiinia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon ja jotka sisältävät
 - sildenafiliä tai tadalafilia
- lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriön hoitoon ja jotka sisältävät
 - vardenafiilia
- kortikosteroidit (tunnetaan myös nimellä ”steroidit”), jotka otetaan suun kautta tai injektioina allergioiden, tulehduksellisten suolistosairauksien ja muiden elimistön tulehduksellisten sairauksien hoitoon ja jotka sisältävät
 - deksametasonia tai hydrokortisonia/kortisonia
- lääkkeet, joita käytetään alentamaan kolesteroliarvoja ja jotka sisältävät
 - lovastatiinia tai simvastatiinia
- rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan sydänongelmia ja jotka sisältävät
 - digoksiinia
- unilääkkeet, jotka sisältävät
 - midatsolaamia tai triatsolaamia
- antikoagulantit, joita käytetään estämään ja hoitamaan verisuonitukoksia ja jotka sisältävät
 - rivaroksabaania, dabigatraania tai edoksabaania.

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä** tai jos alat käyttää jotakin niistä Yeytuo-hoidon aikana. Älä lopeta mitään lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Yeytuo-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yeytuo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Yeytuo-valmistetta otetaan

Sinun on saatava negatiivinen tulos HIV-testistä ennen Yeytuo-hoidon aloittamista ja ennen jokaista pistosta.

Kun aloitat Yeytuo-hoidon, otat tabletteja suun kautta, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle pistoksia ihon alle. Sen jälkeen pistoksia annetaan 6 kuukauden välein.

Päivä 1:

- **Kaksi tablettia** otetaan suun kautta. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle **kaksi pistosta**. Molemmat pistokset annetaan samalla kertaa vähintään 5 senttimetrin etäisyydelle toisistaan. Ne voidaan antaa vatsan alueelle tai reiteen.

Päivä 2:

- **Kaksi tablettia** otetaan suun kautta kuten yllä.

Kuuden kuukauden välein:

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle **kaksi pistosta** kuten yllä.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuena, voit puolittaa sen. Ota molemmat puolikkaat peräjälkeen, jotta saat koko annoksen. Puolitettuja tabletteja ei saa säilyttää.

On tärkeää, että käyt suunnitelluilla vastaanottokäynneillä 6 kuukauden (26 viikon) välein saadaksesi Yeytuo-pistokset. Näin HIV-tartunnalta suojaava vaikutus säilyy.

- Sovi vastaanottokäynnit lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jotta saat seuraavat pistokset varmasti ajallaan.
- Seuraavat pistokset on annettava 28 viikon kuluessa viimeisimmästä pistoksesta.

Jos otat enemmän Yeytuo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkiin ja kysy neuvoa. Jos otat suositeltua Yeytuo-annosta suuremman annoksen, haittavaikutusten riski saattaa suurentua (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

On tärkeää, että Yeytuo-tablettien annos ei jää väliin.

Jos unohdat ottaa tabletit, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos oksennat 3 tunnin kuluessa Yeytuo-tablettien ottamisesta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja ota toiset kaksi tablettia. Jos oksennat yli 3 tunnin kuluttua Yeytuo-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa enempää tabletteja ennen seuraavaa sovittua tablettien tai injektion ottamisaikaa.

Jos Yeytuo-pistos jää väliin

- Jos arvelet, että et pääse sovittulle pistoskäynnille, ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan mahdollisimman pian keskustellaksesi vaihtoehtoistasi. Jos et pääse sovittulle pistoskäynnille, voit ottaa pistoksen sijaan tilapäisesti Yeytuo-tabletteja.
- **Yeytuo-tablettien ottaminen tilanteessa, jossa pistoskäynti jää väliin**
 - **Ota yksi tabletti suun kautta 7 vuorokauden välein, kunnes pistoshoitoa jatketaan.** Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.
 - On tärkeää, että jatkat Yeytuo-hoitoa lääkärin tai sairaanhoitajan suosituksen mukaan.

Älä lopeta Yeytuo-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Ota Yeytuo-valmistetta niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota tekemään niin. Yeytuo-injektoiden tai -tablettien ottamatta jättäminen suurentaa HIV-tartunnan riskiä.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Yeytuo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Yeytuo sisältää

Vaikuttava aine on lenakapaviiri. Yksi tabletti sisältää lenakapaviirinatriumia määrän, joka vastaa 300 mg:aa lenakapaviiria.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), kopovidoni, magnesiumstearaatti (E572), poloksameeri (ks. kohta 2, *Yeytuo sisältää natriumia*).

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Yeytuo-tabletit ovat beigenvärisiä, kapselinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on upotusmerkintä "GSI" ja toisella puolella "62L". Yeytuo toimitetaan 4 tablettia sisältävässä pullossa. Jokainen pullo sisältää silikageelikuivausainetta, joka täytyy säilyttää pullossa suojaamassa tabletteja. Silikageeli on pakattu erilliseen pakkaukseen, eikä sitä saa niellä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN
MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uuden terapeuttisen käyttöaiheen kliininen hyöty on merkitsevä aiempiin hoitoihin nähden. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.