

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna bočica sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 463,5 mg lenakapavira u 1,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, žuta do smeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Yeytuo injekcija je u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa indicirana za predekspozicijsku profilaksu (engl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u odraslih i adolescenata s povišenim rizikom od infekcije virusom HIV-1, tjelesne težine od najmanje 35 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Yeytuo mora propisati liječnik koji ima iskustva u prevenciji infekcije HIV-om.

Svaku injekciju mora primijeniti zdravstveni radnik.

Prije početka liječenja lenakapavirom, prije primjene svake sljedeće injekcije te dodatno kada je to klinički indicirano, potrebno je provesti probir svih osoba na HIV-1 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kombinirani test na antigen/protutijela kao i test utemeljen na HIV-RNA moraju biti negativni. Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se provođenje oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV-RNA biti dostupni tek nakon početka liječenja lenakapavirom. Ako kombinirana strategija testiranja koja obuhvaća oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Prije početka liječenja lijekom Yeytuo, zdravstveni radnici moraju identificirati osobe za koje je raspored primjene obaveznog uvodnog liječenja i injekcija za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci odgovarajući te ih savjetovati o važnosti pridržavanja rasporeda posjeta radi primjene doza lijeka (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Raspored primjene doza lijeka u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 35 kg sastoji se od obaveznog uvodnog liječenja (supkutane injekcije i peroralne tablete) nakon čega slijedi primjena doza za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci (supkutane injekcije) (tablica 1).

Peroralne tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Yeytuo tablete).

Tablica 1: Raspored doziranja lenakapavira za uvodno liječenje i nastavak liječenja

Vrijeme	
Doza lenakapavira: uvodno liječenje^a	
1. dan	927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml ^b) 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)
2. dan	600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)
Doza lenakapavira: nastavak liječenja	
Svakih 6 mjeseci (26 tjedana) ^c +/- 2 tjedna	927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml ^b)

a Cjelokupan raspored primjene uvodnih doza koji se sastoji od supkutanih injekcija i peroralnih tableta je obavezan; djelotvornost lenakapavira ustanovljena je samo za taj režim doziranja.

b Dvije injekcije, pri čemu je mjesto primjene druge injekcije najmanje 5 centimetara udaljeno od mjesta primjene prve injekcije (vidjeti „Način primjene lijeka”).

c Od dana zadnje injekcije.

Propuštena doza

Očekivano kašnjenje primjene injekcija

Tijekom primjene doza za nastavak liječenja, ako se očekuje da će primjena injekcije nakon 6-mjesečnog razdoblja kasniti više od 2 tjedna, mogu se privremeno upotrijebiti tablete lenakapavira za peroralno premošćivanje (u trajanju do 6 mjeseci ako je potrebno), sve do ponovne primjene injekcije. Peroralno premošćivanje treba započeti unutar 26 do 28 tjedana od posljednje injekcije. Raspored doziranja je 300 mg (1 tableta) peroralno svakih 7 dana. Primjenu injekcija za nastavak liječenja treba nastaviti unutar 7 dana od posljednje peroralne doze (vidjeti tablicu 1).

Propuštene injekcije

Tijekom razdoblja nastavka liječenja, ako je od posljednje injekcije prošlo više od 28 tjedana, a tablete lenakapavira nisu uzete radi peroralnog premošćivanja, treba ponovno započeti raspored doziranja za uvodno liječenje od 1. dana (vidjeti tablicu 1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u starijih osoba. Podaci o primjeni lenakapavira u osoba u dobi od 65 i više godina su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] ≥ 15 ml/min). Lenakapavir nije ispitan u osoba sa završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min ili na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji) (vidjeti dio 5.2) te se stoga lenakapavir treba primjenjivati s oprezom u tih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Lenakapavir nije ispitan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2) te se stoga lenakapavir treba primjenjivati s oprezom u tih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lenakapavira u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

Injekcije lenakapavira smiju se primjenjivati samo supkutano u abdomen ili bedro (dvije injekcije, pri čemu je mjesto primjene druge injekcije najmanje 5 centimetara udaljeno od mjesta primjene prve injekcije), a primjenjivati ih smije samo zdravstveni radnik (vidjeti dio 6.6). NE smiju se primjenjivati intradermalno (vidjeti dio 4.4).

Za upute o pripremi i primjeni vidjeti „Upute za uporabu” u uputi o lijeku. „Upute za uporabu” dostupne su i u obliku kartice u kompletu za injekciju.

Nakon injekcije lenakapavira formira se potkožna nakupina (depo) lijeka iz koje se lenakapavir polako otpušta s mjesta primjene. U nekih osoba to može dovesti do stvaranja kvržice na mjestu injekcije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena u osoba čiji HIV-1 status nije poznat (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 kao što su:

- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*)

(vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Strategija prevencije

Lijek Yeytuo treba upotrebljavati isključivo za prevenciju infekcije virusom HIV-1 u osoba u kojih je potvrđen negativan HIV status. Negativan status HIV-1 infekcije mora se potvrditi prije početka liječenja lenakapavirom. Osobe treba ponovno testirati na HIV-1 prije svake sljedeće injekcije lenakapavira te dodatno kada je to klinički indicirano.

Ako se sumnja na nedavno izlaganje virusu HIV-1 (< 1 mjeseca) ili su prisutni klinički simptomi koji su u skladu s akutnom infekcijom virusom HIV-1, potrebno je ponovno provjeriti status HIV-1 infekcije.

Lijek Yeytuo upotrebljava se za prevenciju infekcije virusom HIV-1 u sklopu strategije smanjenja rizika spolno prenosivih infekcija (SPI). Potrebno je identificirati osobe za koje je raspored primjene obaveznog uvodnog liječenja i injekcija za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci odgovarajući. Nepridržavanje rasporeda primjene obaveznog uvodnog liječenja i doza za nastavak liječenja (vidjeti dio 4.2) može dovesti do infekcije virusom HIV-1. Potrebno je savjetovati osobe o pridržavanju rasporeda primjene lenakapavira, o primjeni drugih mjera za prevenciju SPI-ja i važnosti testiranja na HIV-1 i druge SPI-je te im pružiti potporu u tome.

Srednje vrijednosti koncentracija lenakapavira u plazmi povezane sa značajnom antivirusnom aktivnošću dosegnute su do 2. dana obaveznog uvodnog liječenja i održane su tijekom cijelog intervala doziranja od 26 tjedana (vidjeti dio 5.2). Točno vrijeme od početka primjene lenakapavira za PrEP infekcije virusom HIV-1 do maksimalne zaštite od infekcije virusom HIV-1 nije poznato.

Rizik od rezistencije

Lenakapavir možda neće uvijek biti učinkovit u prevenciji infekcije virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1). Postoji rizik od razvoja rezistencije na lenakapavir ako se osoba inficira virusom HIV-1 prije ili tijekom liječenja lijekom Yeytuo ili nakon prekida liječenja lijekom Yeytuo. Kako bi se minimizirao taj rizik, važno je potvrditi negativan status na virus HIV-1 prije primjene svake sljedeće injekcije te

dodatno kako je klinički indicirano. Lijek Yeytuo sam ne predstavlja cjelovit režim liječenja HIV-1 infekcije, a u nekih su se osoba s neutvrđenom infekcijom virusom HIV-1 koje su uzimale samo Yeytuo razvile mutacije. Osobe u kojih je potvrđena HIV-1 infekcija moraju odmah započeti režim cjelovitog liječenja HIV-1 infekcije kako bi se smanjio rizik od razvijanja rezistencije.

Dugodjelujuća svojstva

Rezidualne koncentracije lenakapavira mogu se zadržati u sistemskoj cirkulaciji osoba tijekom duljeg razdoblja (do 12 mjeseci ili dulje).

Te koncentracije mogu utjecati na izloženost drugim lijekovima (tj. osjetljivim supstratima CYP3A i/ili P-gp-a) koji su uvedeni u roku od 9 mjeseci nakon zadnje supkutane doze lenakapavira (vidjeti dio 4.5).

Ako se primjena lenakapavira prekine, a klinički je indicirano nastaviti PrEP, u obzir treba uzeti druge oblike PrEP-a te s njihovom primjenom treba početi unutar 28 tjedana od posljednje primijenjene injekcije lenakapavira.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije zbog nepravilne primjene

Nepravilna primjena (intradermalna injekcija) povezana je s ozbiljnim reakcijama na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu i ulkus. Injekcije lijeka Yeytuo smiju se primjenjivati samo supkutano (vidjeti dio 4.2).

Kvržice i induracije na mjestu primjene injekcije koje sporo prolaze ili ne prolaze

Primjena lijeka Yeytuo može uzrokovati lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući kvržice i induracije. Zdravstveni radnik treba obavijestiti bolesnike da kvržice i induracije na mjestu primjene injekcije mogu prolaziti dulje od drugih reakcija na mjestu primjene injekcije ili se možda neće ni povući (vidjeti dio 4.8). Mehanizam po kojem se kvržice zadržavaju na mjestu primjene injekcije u nekih osoba nije u potpunosti poznat, no možda je povezan s prisutnošću potkožne nakupine lijeka i povezanom reakcijom na strano tijelo na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu primjene injekcije koje se ne povlače treba podvrgnuti kliničkom praćenju.

Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta) (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku lenakapavira

Lenakapavir je supstrat enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1. Jaki induktori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 mogu značajno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do smanjene učinkovitosti lenakapavira. Kontraindicirana je istodobna primjena lenakapavira i jakih induktora enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 (vidjeti dio 4.3). Umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a mogu smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi. Istodobna primjena lenakapavira i umjerenih induktora enzima CYP3A i P-gp-a se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta) mogu znatno povećati koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori samo enzima CYP3A4 ili jaki inhibitori enzima CYP3A4 i P-gp-a zajedno ne dovode do klinički značajnog povećanja u izloženosti lenakapaviru.

Učinak lenakapavira na farmakokinetiku drugih lijekova

Lenakapavir je umjereni inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lenakapavira s osjetljivim supstratom enzima CYP3A i/ili P-gp-a uske terapijske širine. Lenakapavir nije klinički značajan inhibitor BCRP-a i ne inhibira OATP.

Klinički podaci o interakcijama drugih lijekova s lenakapavirom kao pogođenim lijekom (engl. *victim drug*) potječu iz ispitivanja peroralne formulacije lenakapavira. Klinički podaci o interakciji s lijekovima za supkutanu formulaciju lenakapavira nisu dostupni.

Tablica 2: Interakcije lijeka Yeytuo i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Yeytuo
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg jedanput na dan) (jaki induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a i UGT-a)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakcija nije ispitana. Istodobna primjena rifabutina ili rifapentina može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin Fenitoin	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Istodobna primjena karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ili fentoina s lenakapavirom može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskih antikonvulziva.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana. Istodobna primjena gospine trave može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Yeytuo
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor UGT1A1 i P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Ne preporučuje se istodobna primjena lenakapavira i lijekova koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg jedanput na dan) (umjereni induktor enzima CYP3A i induktor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor i induktor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (supstrat P-gp-a)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze tenofoviralfenamida.
DERIVATI ERGOTA		
Dihidroergotamin Ergotamin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potreban je oprez kada se dihidroergotamin ili ergotamin istodobno primjenjuju s lenakapavirom.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakcija nije ispitana. Koncentracije inhibitora PDE-5 u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Primjena inhibitora PDE-5 kod plućne arterijske hipertenzije: ne preporučuje se istodobna primjena s tadalafilom. Primjena inhibitora PDE-5 kod erektilne disfunkcije: Sildenafil: preporučuje se početna doza od 25 mg. Vardenafil: ne više od 5 mg u 24-satnom razdoblju. Tadalafil: - za primjenu prema potrebi: ne više od 10 mg svaka 72 sata - za primjenu jedanput na dan: doza ne smije premašiti 2,5 mg.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Yeytuo
KORTIKOSTEROIDI (za sistemska primjenu)		
Deksametazon Hidrokortizon/kortizon	Interakcija nije ispitana. Koncentracije kortikosteroida u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom. Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se smanjiti kod istodobne primjene s deksametazonom za sistemska primjenu.	Istodobna primjena lenakapavira s kortikosteroidima čija se izloženost znatno povećava zbog djelovanja inhibitora enzima CYP3A, može povećati rizik od pojave Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Potrebno je započeti s primjenom najniže početne doze i pažljivo titrirati dozu uz praćenje sigurnosti primjene. Potreban je oprez kod istodobne primjene deksametazona za sistemska primjenu i lenakapavira, osobito tijekom dugotrajne primjene. Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskog kortikosteroida.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potrebno je započeti s primjenom najniže početne doze lovastatina i simvastatina te pažljivo titrirati doze uz praćenje sigurnosti primjene (npr. miopatiju).
Atorvastatin		Nije potrebna prilagodba doze atorvastatina.
Pitavastatin ^{c,e} (jedna doza od 2 mg primijenjena istodobno ili 3 dana nakon primjene lenakapavira) (supstrat OATP-a)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze pitavastatina i rosuvastatina.
Rosuvastatin ^{c,e} (jedna doza od 5 mg) (supstrat BCRP-a i OATP-a)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARITMICI		
Digoksin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije digoksina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potreban je oprez te se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tijekom terapije.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam ^{c,e} (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; istodobna primjena) (supstrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Potreban je oprez kada se midazolam ili triazolam istodobno primjenjuju s lenakapavirom.
Midazolam ^{c,e} (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; 1 dan nakon primjene lenakapavira) (supstrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lijekom Yeytuo
Triazolam	Interakcija nije ispitana. Koncentracije triazolama u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	
ANTIKOAGULANSI		
Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Interakcija nije ispitana. Koncentracije DOAK-a u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Zbog mogućeg rizika od pojave krvarenja, može biti potrebna prilagodba doze DOAK-a. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za DOAK za više informacija o primjeni u kombinaciji s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A i/ili inhibitorima P-gp-a.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvaput na dan/200 mg dvaput na dan) (jaki inhibitor CYP3A)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakcija nije ispitana. Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s itrakonazolom ili ketokonazolom.	
ANTAGONISTI H2 RECEPTORA		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jedanput na dan, 2 sata prije primjene lenakapavira)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze famotidina.
ORALNI ILI DUGODJELJUJUĆI KONTRACEPTIVI		
Dugodjeljujući kontraceptivi: Medroksiprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Opaženi podaci ne ukazuju na klinički relevantne promjene u izloženosti dugodjeljujućim kontraceptivima.	Nije potrebna prilagodba doze za oralne ili dugodjeljujuće kontraceptive.
Oralni kontraceptivi: Etinilestradiol Progestini	Interakcija nije ispitana. Koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	
HORMONSKA TERAPIJA KOJA POTVRĐUJE SPOL (za ženski ili muški spol)		
Estradiol Testosteron	Opaženi podaci ne ukazuju na klinički relevantne promjene u izloženosti estradiolu i testosteronu.	Nije potrebna prilagodba doze navedene hormonske terapije koja potvrđuje spol.
Antiandrogeni lijekovi Progestogen	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	

a Natašte.

b Ovo ispitivanje provedeno je primjenom jednokratne doze lenakapavira od 300 mg primijenjene peroralno.

c Nakon obroka.

d Ti antiretrovirusni lijekovi su probe za odgovarajuće enzime/transportere i ne treba ih primjenjivati istodobno s lenakapavirom za PrEP.

e Ovo ispitivanje provedeno je primjenom jednokratne doze lenakapavira od 600 mg nakon režima udarne doze od 600 mg dvaput na dan tijekom 2 dana, jednokratne doze lenakapavira od 600 mg primijenjene su peroralno sa svakim istodobno primijenjenim lijekom.

f Tenofoviralfenamid se konvertirao u tenofovir *in vivo*.

- g Glavni aktivni metabolit midazolama.
- h Ovo ispitivanje provedeno je primjenom udarne doze od 400 mg vorikonazola dvaput na dan tijekom jednog dana, nakon koje je slijedila doza održavanja od 200 mg dvaput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Osobe u reproduktivnoj dobi

Osobe u reproduktivnoj dobi treba upozoriti na dugodjelujuća svojstva injekcije lenakapavira.

Ako osoba planira trudnoću, s njom treba razgovarati o rizicima uvođenja lijeka Yeytuo i nastavka liječenja tijekom trudnoće.

Trudnoća

Podaci o primjeni lenakapavira u trudnica su ograničeni (130 ishoda trudnoća). Stope negativnih ishoda trudnoće u sudionica koje su primale lijek Yeytuo bile su slične onima u općoj populaciji.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Yeytuo može se razmotriti tijekom trudnoće ako očekivana korist nadilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Lenakapavir se izlučuje u majčino mlijeko. Lenakapavir je u niskim razinama otkriven u dojenčadi koju su dojile osobe koje su zatrudnjele dok su primale lijek Yeytuo (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka o učinku lenakapavira u novorođenčadi/dojenčadi.

Primjena lijeka Yeytuo tijekom dojenja može se razmotriti ako očekivana korist nadilazi potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

Nema podataka o učinku lenakapavira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinak lenakapavira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da lijek Yeytuo neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u ispitivanju PURPOSE 1 i PURPOSE 2 bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (71 % odnosno 85 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Tablični popis nuspojava

Učestalost ^a	Nuspojava
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije ^b

- a Učestalost na temelju svih štetnih događaja u ispitivanju PURPOSE 1 i PURPOSE 2 (vidjeti dio 5.1) koje je ispitivač pripisao lenakapaviru (ili postupku).
- b Obuhvaća kvržicu na mjestu injekcije, bol, induraciju, eritem, oticanje, svrbež, nastanak modrica, toplinu, promjenu boje, edem, ulkus, hematoma, krvarenje i nelagodu.

Opis nuspojava povezanih s injekcijom

Lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije

PURPOSE 1

U ispitivanju PURPOSE 1, u 71 % sudionika koji su primili lenakapavir javile su se reakcije na mjestu primjene injekcije, u usporedbi s 38 % sudionika koji su primili injekcije placeba (i emtricitabin/tenofoviralfenamid [FTC/TAF] ili emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat [FTC/TDF]). Većina sudionika koji su primili lenakapavir imala je blage (1. stupnja, 50 %) ili umjerene (2. stupnja, 21 %) reakcije na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu primjene injekcije 3. stupnja prijavljene su u 4 (0,2 %) sudionika, a obuhvaćale su ulkus i kvržicu. Primjena lenakapavira prekinuta je zbog reakcija na mjestu primjene u 4 (0,2 %) sudionika.

Kvržice: kvržice na mjestu primjene injekcije prijavljene su u 66 % sudionika koji su primili lenakapavir i povukle su se sporije nego druge reakcije na mjestu primjene injekcije. Medijan trajanja kvržica bio je 274 (180, 407) dana. Od kvržica na mjestu primjene injekcije povezanih s injekcijama lenakapavira na 1. dan, 70 % ih se povuklo s medijanom vremena od 276 dana.

Ostale reakcije na mjestu primjene injekcija: ostale reakcije na mjestu primjene injekcije prijavljene u više od 2 % sudionika koji su primili lenakapavir bile su bol (34 %), oticanje (5 %), induracija (4 %) i svrbež (3 %). Medijan trajanja reakcija na mjestu primjene injekcije, osim kvržica i induracija, bio je 9 (4 do 30) dana.

PURPOSE 2

U ispitivanju PURPOSE 2, u 85 % sudionika koji su primili lenakapavir javile su se reakcije na mjestu primjene injekcije, u usporedbi s 70 % sudionika koji su primili injekcije placeba (i FTC/TDF). Većina sudionika imala je blage (1. stupnja, 66 %) ili umjerene (2. stupnja, 18 %) reakcije na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu primjene injekcije 3. stupnja prijavljene su u 14 (0,6 %) sudionika, a obuhvaćale su ulkus, bol, eritem, edem i dermatitis. Primjena lenakapavira prekinuta je zbog reakcija na mjestu primjene u 26 (1,2 %) sudionika.

Kvržice: kvržice na mjestu primjene injekcije prijavljene su u 65 % sudionika i povukle su se sporije nego druge reakcije na mjestu primjene injekcije. Medijan trajanja kvržica bio je 239 (163, 362) dana. Od kvržica na mjestu primjene injekcije povezanih s injekcijama lenakapavira na 1. dan, 70 % ih se povuklo s medijanom vremena od 269 dana.

Ostale reakcije na mjestu primjene injekcija: ostale reakcije na mjestu primjene injekcije prijavljene u više od 2 % sudionika koji su primili lenakapavir bile su bol (58 %), eritem (18 %), induracija (16 %), oticanje (7 %), svrbež (4 %), nastanak modrica (3 %) i toplina (2 %). Medijan trajanja reakcija na mjestu primjene injekcije, osim kvržica i induracija, bio je 4 (2 do 8) dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lenakapavira procijenjena je u 59 adolescenata u dobi od 16 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg u ispitivanjima PURPOSE 1 i PURPOSE 2. Nuspojave u adolescenata bile su u skladu s onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja osoba mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojave (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Yeytuo obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja osobe. Budući da je lenakapavir u visokom postotku vezan za proteine, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05AX31

Mehanizam djelovanja

Lenakapavir u više stadija selektivno inhibira funkciju kapside virusa HIV-1 na način da se direktno veže na dodirnu površinu između podjedinica proteina kapside. Lenakapavir inhibira replikaciju virusa HIV-1 ometanjem višestrukih, bitnih koraka virusnog životnog ciklusa, uključujući nuklearni unos provirusne DNA virusa HIV-1 posredovan kapsidom (blokiranjem vezanja proteina za nuklearni unos za kapsidu), sastavljanje i otpuštanje virusa (ometajući funkcioniranje gag/gag-pol, smanjenjem proizvodnje podjedinica proteina kapside) i formiranje jezgre kapside (ometanjem brzine spajanja podjedinica kapside, što dovodi do deformiranih kapsida).

Antivirusno djelovanje i selektivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lenakapavira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4⁺ T-limfocitima. Vrijednosti EC₅₀ i selektivnosti (CC₅₀/EC₅₀) kretale su se u rasponu od 30 do 190 pM odnosno od 140 000 do > 1 670 000 za divlji tip virusa HIV-1. Vrijednost EC₉₅ lenakapavira prilagođena za vezivanje proteina iznosila je 4 nM (3,87 ng po ml) u liniji MT-4 T-stanica za divlji tip virusa HIV-1.

Lenakapavir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bio 15 do 25 puta manje aktivan protiv izolata HIV-2 u odnosu na HIV-1.

Rezistencija

U kulturi stanica

U kulturi stanica odabrane su varijante virusa HIV-1 smanjene osjetljivosti na lenakapavir. Odabiri *in vitro* rezistencije s lenakapavirom pokazali su 7 mutacija u proteinima kapside: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N pojedinačno ili u dvostrukoj kombinaciji. Fenotipska osjetljivost na lenakapavir smanjila se od 4 do > 3226 puta u odnosu na divlji tip virusa.

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju PURPOSE 1 su među sudionicima koji su primali lenakapavir opažene 2 incidentne infekcije (infekcije koje su se pojavile nakon početka primanja lenakapavira za PrEP infekcije virusom

HIV-1). Obje infekcije pojavile su se nakon provođenja primarne analize. Genotipizacija virusa u jednog od sudionika nije pokazala supstitucije na kapsidi povezane s rezistencijom na lenakapavir. Virusno opterećenje u drugog sudionika bilo je prenisko za genotipizaciju.

U ispitivanju PURPOSE 2 su među sudionicima koji su primali lenakapavir opažene 3 incidentne infekcije. Jedna infekcija pojavila se nakon provođenja primarne analize. Supstitucije povezane s rezistencijom na lenakapavir otkrivene su u virusima u 3 sudionika, u 2 slučaja bila je to N74D te u jednom slučaju Q67H/K70R.

Križna rezistencija

In vitro antivirusna aktivnost lenakapavira utvrđena je protiv širokog spektra ciljanih mutanata virusa HIV-1 i izolata virusa HIV-1 dobivenih od bolesnika s rezistencijom na 4 glavne skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTIs, NNRTIs, INSTIs i PIs; n = 58), kao i protiv virusa rezistentnih na inhibitore sazrijevanja (n = 32) i protiv virusa rezistentnih na skupinu inhibitora ulaza (fostemsavir, ibalizumab, maravirok i enfuvirtid; n = 42). Ti podaci pokazuju da je lenakapavir ostao potpuno aktivan protiv svih testiranih varijanti i na taj način dokazao profil rezistencije bez preklapanja. Nadalje, na antivirusnu aktivnost lenakapavira u izolatima bolesnika nije utjecala prisutnost prirodne pojave Gag polimorfizma.

Učinci na elektrokardiogram

U usporednom temeljitom ispitivanju QT/QTc intervala lenakapavir nije imao klinički značajan učinak na QTcF interval. Pri izloženostima suprat terapijskim dozama lenakapavira (16 puta većim od terapijskih izloženosti lenakapaviru), predviđena srednja vrijednost (gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti) produljenja QTcF intervala bila je 2,6 (4,8) ms i nije postojala veza (p = 0,36) između zabilježene koncentracije lenakapavira u plazmi i promjene QTcF intervala.

Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost lenakapavira u prevenciji infekcije virusom HIV-1 procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana, međunarodna ispitivanja (PURPOSE 1 i PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Ovo je ispitivanje provedeno među spolno aktivnim cisrod ním ženama. Sudionice su randomizirane tako da jedna skupina prima lenakapavir prema preporučenom rasporedu doza (vidjeti tablicu 1, dio 4.2; n = 2134), druga FTC/TAF jedanput na dan (n = 2136) i treća FTC/TDF jedanput na dan (n = 1068) u omjerima 2:2:1.

Medijan dobi sudionica bio je 21 godina (raspon 16 – 26); 99,9 % njih bile su crne rase. Osnovne značajke ispitanica u randomiziranim skupinama bile su slične onima u cjelokupnoj populaciji koja je sudjelovala u probiru.

Djelotvornost lenakapavira ustanovljena je usporedbom incidencije virusa HIV-1 u skupini koja je primala lenakapavir s incidencijom virusa HIV-1 u skupini koja je primala FTC/TDF. Incidentne infekcije virusom HIV-1 nisu opažene ni u jedne sudionice (0 %) u skupini koja je primala lenakapavir u usporedbi sa 16 sudionica (1,5 %) u skupini FTC/TDF. Lenakapavir je pokazao superiornost sa 100 %-tnim smanjenjem rizika infekcije virusom HIV-1 u odnosu na FTC/TDF (tablica 4).

Tablica 4: Ukupni ishodi infekcije virusom HIV-1 u ispitivanju PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Omjer stopa (95 % CI)
Osoba-godina	1939	949	-
Infekcije virusom HIV-1 (incidencija na 100 osoba-godina)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

PURPOSE 2

Ovo je ispitivanje provedeno među spolno aktivnim cisrodnom muškarcima, transrodnim ženama, transrodnim muškarcima i rodno nebinarnim osobama. Sudionici su randomizirani tako da jedna skupina prima lenakapavir prema preporučenom rasporedu doza (vidjeti tablicu 1, dio 4.2; n = 2179), a druga FTC/TDF jedanput na dan (n = 1086) u omjerima 2:1.

Medijan dobi sudionika bio je 29 godina (raspon 17 – 74); 33 % njih bilo je bijele rase; 27 % crne, 13 % Azijaca; 63 % hispansko/latinskog podrijetla; 22 % ih se identificiralo kao rodno diversificirani (transrodne žene, transrodni muškarci i rodno nebinarne osobe) te je 1 % njih bilo starije od 65 godina. Osnovne značajke ispitanika u randomiziranim skupinama bile su slične onima u cjelokupnoj populaciji koja je sudjelovala u probiru.

Djelotvornost lenakapavira ustanovljena je usporedbom incidencije virusa HIV-1 u skupini koja je primala lenakapavir s incidencijom virusa HIV-1 u skupini koja je primala FTC/TDF. Incidentne infekcije virusom HIV-1 opažene su u 2 sudionika (0,1 %) u skupini koja je primala lenakapavir u usporedbi s 9 sudionika (0,8 %) u skupini koja je primala FTC/TDF. Lenakapavir je pokazao superiornost sa 89 %-tnim smanjenjem rizika u odnosu na FTC/TDF (tablica 5). Infekcije virusom HIV-1 u dvoje sudionika koji su primali lenakapavir dijagnosticirane su standardnim serološkim testiranjem na HIV.

Tablica 5: Ukupni ishodi infekcije virusom HIV-1 u ispitivanju PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Omjer stopa (95 % CI)
Osoba-godina	1938	967	-
Infekcije virusom HIV-1 (incidencija na 100 osoba-godina)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = interval pouzdanosti

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lenakapavira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju infekcije virusom HIV 1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Supkutana primjena

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, apsolutna bioraspoloživost lenakapavira nakon supkutane primjene bila je 91 %. Supkutano primijenjen lenakapavir formira nakupinu lijeka iz koje se lenakapavir polako otpušta s mjesta primjene, a vršne koncentracije u plazmi dosežu se 84 dana nakon primjene doze.

Peroralna primjena

Lenakapavir se apsorbira nakon peroralne primjene pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu približno 4 sata nakon primjene lenakapavira. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene lenakapavira bila je niska (približno 4 do 7 %). Lenakapavir je supstrat P-gp-a.

Vrijednosti AUC, $C_{\max}$ i $T_{\max}$ lenakapavira bile su usporedive nakon primjene obroka s niskim udjelom masti (~400 kcal, 25 % masti) ili visokim udjelom masti (~1000 kcal, 50 % masti) u odnosu na primjenu natašte. Lenakapavir se može primijeniti peroralno bez obzira na unos hrane.

Farmakokinetički parametri

Populacijske farmakokinetičke procjene parametara lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene u odraslih i adolescentnih (tjelesne težine najmanje 35 kg) sudionika navedene su u tablici 6. Slične se izloženosti postižu kad se lenakapavir primjenjuje supkutano u abdomen ili bedro.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene u odraslih i adolescentnih sudionika koji su primali lijek Yeytuo

Parametar Srednja vrijednost (% CV) ^{a,b}	Od 1. dana do kraja 26. tjedna	U stanju dinamičke ravnoteže
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 (engl. *Coefficient of Variation*) = koeficijent varijacije

a Simulirana izloženost koja koristi populacijsku farmakokinetičku analizu.

b Srednje vrijednosti koncentracija lenakapavira u plazmi dosegle su inhibitorni kvocijent 4 (IQ4; 4 puta veći od *in vitro* 95 %-tne efektivne koncentracije prilagođene za vezivanje proteina) povezan sa značajnom antivirusnom aktivnošću do 2. dana obaveznog uvodnog liječenja te su održane iznad IQ4 tijekom cijelog intervala doziranja od 26 tjedana.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, volumen distribucije lenakapavira u stanju dinamičke ravnoteže bio je 1657 litara. Lenakapavir je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme (99,8 %).

Biotransformacija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze radioaktivno obilježenog lenakapavira u zdravih ispitanika, 76 % ukupne radioaktivnosti pronađeno je u fecesu i < 1 % u urinu. Nepromijenjeni lenakapavir bio je prevladavajući dio u plazmi (69 %) i fecesu (33 %). Metabolizam je igrao manje važnu ulogu u eliminaciji lenakapavira. Lenakapavir se metabolizirao putem oksidacije, N-dealkilacije, hidrogenacije, hidrolize amida, glukuronidacije, konjugacije s heksozom, konjugacije s pentozom i konjugacije s glutationom; primarno putem enzima CYP3A i UGT1A1. Nijedan pojedinačni cirkulirajući metabolit nije činio > 10 % izloženosti u plazmi povezane s lijekom.

Eliminacija

Medijan poluvijeka nakon peroralne i supkutane primjene kretao se u rasponu od 10 do 12 dana odnosno od 8 do 12 tjedana. Sistemska klirens lenakapavira bio je 3,4 l/h na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lenakapavira nakon peroralne primjene jedne doze bila je nelinearna i manje nego proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 1800 mg.

Farmakokinetika lenakapavira nakon primjene jedne doze u obliku supkutane injekcije (309 mg/ml) bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 309 do 927 mg.

Druge posebne populacije

Dob, spol, rodni identitet, rasa, etničko podrijetlo i tjelesna težina

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz ispitivanja provedenih u odraslih, uključujući ograničen broj starijih sudionika ($n = 19$; ≥ 65 do 78 godina), i adolescenata tjelesne težine od najmanje 35 kg nije pokazala nikakve klinički relevantne razlike izloženosti lenakapaviru povezane s dobi, spolom pri rođenju, rodnim identitetom, rasom, etničkim podrijetlom ili težinom.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju faze 1 provedenom u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Srednja vrijednost izloženosti lenakapaviru (ukupna i nevezana) bila je 1,47 do 2,84 odnosno 2,61 do 5,03 puta veća za AUC_{inf} i C_{max} u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) u odnosu na sudionike s normalnom funkcijom jetre. Međutim, to se povećanje ne smatra klinički značajnim na temelju povezanosti izloženosti i odgovora na lenakapavir. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju provedenom u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min). Izloženost lenakapaviru povećala se (84 % i 162 % za AUC_{inf} odnosno C_{max}) u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na sudionike s normalnom funkcijom bubrega; međutim, to se povećanje nije smatralo klinički značajnim. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u osoba sa završnim stadijem bolesti bubrega, uključujući one na dijalizi (vidjeti dio 4.2). Budući da je lenakapavir približno 99,8 % vezan za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost lenakapaviru.

Trudnoća

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja nisu opažene klinički relevantne promjene izloženosti lenakapaviru u usporedbi s izloženošću lenakapaviru u sudionika koji nisu bili trudni.

Dojenje

Medijan (Q1, Q3) omjera koncentracije lenakapavira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi u sudionica ($n = 102$ podudarna para) koje su primile Yeytuo bio je 0,52 (0,38; 0,77). Medijan (Q1, Q3) koncentracije u plazmi dojenčeta ($n = 98$) bio je 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) u usporedbi s medijanom (Q1, Q3) koncentracije u podudarnoj majčinoj plazmi ($n = 96$) od 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Medijan (Q1, Q3) omjera koncentracije lenakapavira u plazmi dojenčeta i majke u dojenčadi ($n = 98$ podudarnih parova) koje su dojile sudionice koje su primale Yeytuo bio je 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazivali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Lenakapavir nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Lenakapavir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima pri dozama do 300 mg/kg jednom svakih 13 tjedana, što je rezultiralo izloženosti približno 88 puta većom od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi u ljudi (engl. *recommended human dose*, RHD).

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, liječenje lenakapavirom izazvalo je nastanak supkutanih primarnih sarkoma povezanih s fibrozom i upalom prisutnom na mjestu primjene injekcije u životinja kojima je primjenjivana doza od 927 mg/kg jednom svakih 13 tjedana. Kod primjene visoke doze sarkomi su se pojavili u 11/110 životinja; svaka životinja imala je do 16 mjesta primjene injekcije – što je odgovaralo incidenciji manjoj od 1 % ukupnog broja mjesta primjene injekcija u svih životinja pri visokoj dozi. Koncentracije lijeka na mjestima primjene depo injekcija teško je odrediti, ali sistemski gledano, doza od 927 mg/kg odgovara izloženosti 44 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), doza od 309 mg/kg odgovara izloženosti 25 puta većoj od izloženosti u ljudi pri RHD-u. Štakori su skloni nastanku sarkoma na mjestu primjene supkutane injekcije, ali se klinička važnost ne može isključiti s obzirom na dugo trajanje depoa lijeka u ljudi. Ni pri jednoj dozi nije bilo neoplazmi povezanih sa sistemskom izloženosti lenakapaviru.

U mladunčadi ženki štakora i kunića koje su primale lenakapavir tijekom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih učinaka na razvojne faze.

Izloženost lenakapaviru do 9 (mužjaci) i 6 (ženke) puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na plodnost u mužjaka i ženki štakora. Izloženost do 20 odnosno 159 puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na embriofetalni razvoj štakora i kunića. Izloženost do 6 puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na prenatalni i postnatalni razvoj štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

makrogol (E1521)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

S mikrobiološkog stajališta, injekcije se moraju primijeniti čim se otopina izvuče u štrcaljke. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 4 sata na temperaturi od 25 °C izvan pakiranja.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Injekcije lijeka Yeytuo dostupne su u dva različita kompleta.

Komplet za injekciju s iglom za izvlačenje sadrži:

- 2 prozirne staklene bočice od kojih svaka sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Bočice su zatvorene elastomernim čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.
- 2 igle za izvlačenje (18 G, 40 mm), 2 štrcaljke za jednokratnu uporabu i 2 sigurnosne igle za supkutanu injekciju (22 G, 13 mm).

Komplet za injekciju sa sigurnosnom iglom za izvlačenje sadrži:

- 2 prozirne staklene bočice od kojih svaka sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Bočice su zatvorene elastomernim čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.
- 2 sigurnosne igle za izvlačenje (18 G, 40 mm), 2 štrcaljke za jednokratnu uporabu i 2 sigurnosne igle za supkutanu injekciju (22 G, 13 mm).

Komplet za injekciju s iglom za izvlačenje sadrži igle za izvlačenje koje se isporučuju sa sigurnosnim štitnikom ili bez njega. Priprema injekcije lijeka Yeytuo ne razlikuje se bez obzira na to je li sigurnosni štitnik prisutan ili ne.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjenjuje se aseptičnom tehnikom. Prije primjene otopinu u bočicama treba vizualno pregledati na prisutnost krutih čestica i promjenu boje. Injekcija lijeka Yeytuo žuta je do smeđa otopina. Nemojte primjenjivati injekciju lijeka Yeytuo ako je otopina promijenila boju ili ako sadrži krute čestice. Kada se otopina izvuče iz bočica, supkutane injekcije treba primijeniti što je prije moguće.

Dijelovi kompleta za injekciju namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu. Igla veličine 18 G isključivo je za izvlačenje lijeka. Za cijelu dozu potrebne su dvije injekcije od 1,5 ml.

Cjelovite upute za primjenu i rukovanje injekcijom lijeka Yeytuo navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu”).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1976/002
EU/1/25/1976/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Yeytuo 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži lenakapavirnatrj u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Filmom obložene tablete bež boje, oblika kapsule, dimenzija 10 mm x 21 mm, s utisnutom oznakom „GSP” na jednoj strani tablete i „62L” na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Yeytuo tableta je u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa indicirana za predekspozicijsku profilaksu p (engl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u odraslih i adolescenata s povišenim rizikom od infekcije virusom HIV-1, tjelesne težine od najmanje 35 kg za:

- peroralnu udarnu dozu
 - peroralno premošćivanje
- (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Yeytuo mora propisati liječnik koji ima iskustva u prevenciji infekcije HIV-om.

Prije početka liječenja lenakapavirom i dodatno kada je to klinički indicirano potrebno je provesti probir svih osoba na HIV-1 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kombinirani test na antigen/protutijela kao i test utemeljen na HIV-RNA moraju biti negativni. Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se provođenje oba testa, čak i ako će nalazi testa utemeljenog na HIV-RNA biti dostupni tek nakon početka liječenja lenakapavirom. Ako kombinirana strategija testiranja koja obuhvaća oba testa nije dostupna, testiranje treba provesti u skladu s lokalnim smjernicama.

Prije početka liječenja lijekom Yeytuo, zdravstveni radnici moraju identificirati osobe za koje je raspored primjene obaveznog uvodnog liječenja i injekcija za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci odgovarajući te ih savjetovati o važnosti pridržavanja rasporeda posjeta radi primjene doza lijeka (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Raspored primjene doza u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 35 kg sastoji se od obaveznog uvodnog liječenja (supkutane injekcije i peroralne tablete) (tablica 1) nakon čega slijedi primjena doza za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci (supkutane injekcije).

Uvodno liječenje

1. dan obavezna je doza 927 mg lenakapavira primijenjena supkutanom injekcijom i 600 mg peroralno. 2. dan obavezna je doza 600 mg peroralno.

Tablica 1: Raspored doziranja lenakapavira za uvodno liječenje

Vrijeme	Doza lenakapavira: uvodno liječenje ^a
1. dan	927 mg supkutanom injekcijom (injekcije, 2 x 1,5 ml ^b) 600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)
2. dan	600 mg peroralno (tablete, 2 x 300 mg)

- a Cjelokupan raspored primjene uvodnih doza koji se sastoji od supkutanih injekcija i peroralnih tableta je obavezan; djelotvornost lenakapavira ustanovljena je samo za taj režim doziranja.
- b Dvije injekcije, pri čemu je mjesto primjene druge injekcije najmanje 5 centimetara udaljeno od mjesta primjene prve injekcije (vidjeti „Način primjene lijeka” u sažetku opisa svojstava lijeka za Yeytuo otopinu za injekcije).

Propuštena uvodna doza

Ako se 1. ili 2. dan propusti peroralna uvodna doza (600 mg), mora se uzeti što je prije moguće. Doze za 1. i 2. dan ne smiju se uzeti istog dana.

Očekivano kašnjenje primjene injekcija

Tijekom primjene doza za nastavak liječenja, ako se očekuje da će primjena injekcije nakon 6-mjesečnog razdoblja kasniti više od 2 tjedna, mogu se privremeno upotrijebiti tablete lenakapavira za peroralno premošćivanje (u trajanju do 6 mjeseci ako je potrebno), sve do ponovne primjene injekcije. Peroralno premošćivanje treba započeti unutar 26 do 28 tjedana od posljednje injekcije. Raspored doziranja je 300 mg (1 tableta) peroralno svakih 7 dana. Primjenu injekcija za nastavak liječenja treba nastaviti unutar 7 dana nakon posljednje peroralne doze.

Povraćanje

Ako osoba povraća unutar 3 sata od uzimanja peroralne doze lenakapavira, treba uzeti drugu peroralnu dozu. Ako osoba povraća, a prošlo je više od 3 sata od uzimanja peroralne doze lenakapavira, nema potrebe za uzimanjem druge peroralne doze lenakapavira i treba nastaviti s režimom doziranja prema rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u starijih osoba. Podaci o primjeni lenakapavira u osoba u dobi od 65 i više godina su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] ≥ 15 ml/min). Lenakapavir nije ispitan u osoba sa završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min ili na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji) (vidjeti dio 5.2) te se stoga lenakapavir treba primjenjivati s oprezom u tih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira u osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Lenakapavir nije ispitan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2) te se stoga lenakapavir treba primjenjivati s oprezom u tih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lenakapavira u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete lenakapavira treba uzeti peroralno, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Filmom obložena tableta ne smije se žvakati ni drobiti, jer učinci na apsorpciju lenakapavira nisu ispitani. Za osobe koje tabletu ne mogu progutati cijelu, tableta se može podijeliti na dva dijela te se oba dijela moraju uzeti jedan za drugim, kako bi se cijela doza uzela odjednom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena u osoba čiji HIV-1 status nije poznat (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 kao što su:

- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*)

(vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Strategija prevencije

Lijek Yeytuo treba upotrebljavati isključivo za prevenciju infekcije virusom HIV-1 u osoba u kojih je potvrđen negativan HIV status. Negativan status HIV-1 infekcije mora se potvrditi prije početka liječenja lenakapavirom te dodatno kada je to klinički indicirano u osoba koje primaju lenakapavir.

Ako se sumnja na nedavno izlaganje virusu HIV-1 (< 1 mjeseca) ili su prisutni klinički simptomi koji su u skladu s akutnom infekcijom virusom HIV-1, potrebno je ponovno provjeriti status HIV-1 infekcije.

Lijek Yeytuo upotrebljava se za prevenciju infekcije virusom HIV-1 u sklopu strategije smanjenja rizika spolno prenosivih infekcija (SPI). Potrebno je identificirati osobe za koje je raspored primjene obaveznog uvodnog liječenja i injekcija za nastavak liječenja svakih 6 mjeseci odgovarajući. Nepridržavanje rasporeda primjene obaveznog uvodnog liječenja i doza za nastavak liječenja (vidjeti dio 4.2) može dovesti do infekcije virusom HIV-1. Potrebno je savjetovati osobe o pridržavanju rasporeda primjene lenakapavira, o primjeni drugih mjera za prevenciju SPI-ja i važnosti testiranja na HIV-1 i druge SPI-je te im pružiti potporu u tome.

Srednje vrijednosti koncentracija lenakapavira u plazmi povezane sa značajnom antivirusnom aktivnošću dosegnute su do 2. dana obaveznog uvodnog liječenja i održane su tijekom cijelog intervala doziranja od 26 tjedana (vidjeti dio 5.2). Točno vrijeme od početka primjene lenakapavira za PrEP infekcije virusom HIV-1 do maksimalne zaštite od infekcije virusom HIV-1 nije poznato.

Rizik od rezistencije

Lenakapavir možda neće uvijek biti učinkovit u prevenciji infekcije virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1). Postoji rizik od razvoja rezistencije na lenakapavir ako se osoba inficira virusom HIV-1 prije ili tijekom liječenja lijekom Yeytuo ili nakon prekida liječenja lijekom Yeytuo. Kako bi se minimizirao taj rizik, važno je potvrditi negativan status na virus HIV-1 prije primjene svake sljedeće injekcije te dodatno kako je klinički indicirano. Lijek Yeytuo sam ne predstavlja cjelovit režim liječenja HIV-1 infekcije, a u nekih su se osoba s neutvrđenom infekcijom virusom HIV-1 koje su uzimale samo Yeytuo razvile mutacije. Osobe u kojih je potvrđena HIV-1 infekcija moraju odmah započeti režim cjelovitog liječenja HIV-1 infekcije kako bi se smanjio rizik od razvijanja rezistencije.

Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta) (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku lenakapavira

Lenakapavir je supstrat enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1. Jaki induktori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 mogu značajno smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi, što može dovesti do smanjene učinkovitosti lenakapavira. Kontraindicirana je istodobna primjena lenakapavira i jakih induktora enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 (vidjeti dio 4.3). Umjereni induktori enzima CYP3A i P-gp-a mogu smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi. Istodobna primjena lenakapavira i umjerenih induktora enzima CYP3A i P-gp-a se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 zajedno (tj. sva 3 puta) mogu znatno povećati koncentracije lenakapavira u plazmi, pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Jaki inhibitori samo enzima CYP3A4 ili jaki inhibitori enzima CYP3A4 i P-gp-a zajedno ne dovode do klinički značajnog povećanja u izloženosti lenakapaviru.

Učinak lenakapavira na farmakokinetiku drugih lijekova

Lenakapavir je umjereni inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lenakapavira s osjetljivim supstratom enzima CYP3A i/ili P-gp-a uske terapijske širine. Lenakapavir nije klinički značajan inhibitor BCRP-a i ne inhibira OATP.

Klinički podaci o interakcijama drugih lijekova s lenakapavirom kao pogođenim lijekom (engl. *victim drug*) potječu iz ispitivanja peroralne formulacije lenakapavira. Klinički podaci o interakciji s lijekovima za supkutanu formulaciju lenakapavira nisu dostupni.

Tablica 2: Interakcije lijeka Yeytuo i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lenakapavirom
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg jedanput na dan) (jaki induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a i UGT-a)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakcija nije ispitana. Istodobna primjena rifabutina ili rifapentina može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lenakapavirom
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenitoin	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Istodobna primjena karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ili fentoina s lenakapavirom može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskih antikonvulziva.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana. Istodobna primjena gospine trave može smanjiti koncentracije lenakapavira u plazmi.	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor UGT1A1 i P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Ne preporučuje se istodobna primjena lenakapavira i lijekova koji su jaki inhibitori enzima CYP3A, P-gp-a i UGT1A1 (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg jedanput na dan) (umjereni induktor enzima CYP3A te induktor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A i inhibitor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg jedanput na dan) (jaki inhibitor enzima CYP3A te inhibitor i induktor P-gp-a)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralafenamid ^{c,e} (25 mg) (supstrat P--gp-a)	Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze tenofoviralafenamida.
DERIVATI ERGOTA		
Dihidroergotamin Ergotamin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potreban je oprez kada se dihidroergotamin ili ergotamin istodobno primjenjuju s lenakapavirom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lenakapavirom
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakcija nije ispitana. Koncentracije inhibitora PDE-5 u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Primjena inhibitora PDE-5 kod plućne arterijske hipertenzije: ne preporučuje se istodobna primjena s tadalafilom. Primjena inhibitora PDE-5 kod erektilne disfunkcije: Sildenafil: preporučuje se početna doza od 25 mg. Vardenafil: ne više od 5 mg u 24-satnom razdoblju. Tadalafil: - za primjenu prema potrebi: ne više od 10 mg svaka 72 sata - za primjenu jedanput na dan: doza ne smije premašiti 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDI (za sistemska primjenu)		
Deksametazon Hidrokortizon/kortizon	Interakcija nije ispitana. Koncentracije kortikosteroida u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom. Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se smanjiti kod istodobne primjene s deksametazonom za sistemska primjenu.	Istodobna primjena lenakapavira s kortikosteroidima čija se izloženost znatno povećava zbog djelovanja inhibitora enzima CYP3A, može povećati rizik od pojave Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežne žlijezde. Potrebno je započeti s primjenom najniže početne doze i pažljivo titrirati dozu uz praćenje sigurnosti primjene. Potreban je oprez kod istodobne primjene deksametazona za sistemska primjenu i lenakapavira, osobito tijekom dugotrajne primjene. Potrebno je razmotriti primjenu zamjenskog kortikosteroida.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potrebno je započeti s primjenom najniže početne doze lovastatina i simvastatina te pažljivo titrirati doze uz praćenje sigurnosti primjene (npr. miopatiju).
Atorvastatin		Nije potrebna prilagodba doze atorvastatina.
Pitavastatin ^{c,e} (jedna doza od 2 mg primijenjena istodobno ili 3 dana nakon primjene lenakapavira) (supstrat OATP-a)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze pitavastatina i rosuvastatina.
Rosuvastatin ^{c,e} (jedna doza od 5 mg) (supstrat BCRP-a i OATP-a)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lenakapavirom
ANTIARITMICI		
Digoksin	Interakcija nije ispitana. Koncentracije digoksina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Potreban je oprez te se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tijekom terapije.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam ^{c,e} (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; istodobna primjena) (supstrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Potreban je oprez kada se midazolam ili triazolam istodobno primjenjuju s lenakapavirom.
Midazolam ^{c,e} (jedna doza od 2,5 mg; peroralno; 1 dan nakon primjene lenakapavira) (supstrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interakcija nije ispitana. Koncentracije triazolama u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	
ANTIKOAGULANSI		
Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Interakcija nije ispitana. Koncentracije DOAK-a u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	Zbog mogućeg rizika od pojave krvarenja, može biti potrebna prilagodba doze DOAK-a. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za DOAK za više informacija o primjeni u kombinaciji s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A i/ili inhibitorima P-gp-a.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvaput na dan/200 mg dvaput na dan) (jaki inhibitor CYP3A)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze lenakapavira.
Itrakonazol Ketokonazol	Interakcija nije ispitana. Koncentracije lenakapavira u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s itrakonazolom ili ketokonazolom.	
ANTAGONISTI H2 RECEPTORA		
Famotidin ^{a,b} (40 mg jedanput na dan, 2 sata prije primjene lenakapavira)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze famotidina.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max}	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu s lenakapavirom
ORALNI ILI DUGODJELJUJUĆI KONTRACEPTIVI		
Dugodjeljujući kontraceptivi: Medroksiprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Opaženi podaci ne ukazuju na klinički relevantne promjene u izloženosti dugodjeljujućim kontraceptivima.	Nije potrebna prilagodba doze za oralne ili dugodjeljujuće kontraceptive.
Oralni kontraceptivi: Etinilestradiol Progestini	Interakcija nije ispitana. Koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	
HORMONSKA TERAPIJA KOJA POTVRĐUJE SPOL (za ženski ili muški spol)		
Estradiol Testosteron	Opaženi podaci ne ukazuju na klinički relevantne promjene u izloženosti estradiolu i testosteronu.	Nije potrebna prilagodba doze navedene hormonske terapije koja potvrđuje spol.
Antiandrogeni lijekovi Progestogen	Interakcija nije ispitana. Koncentracije tih lijekova u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s lenakapavirom.	

- a Natašte.
- b Ovo ispitivanje provedeno je primjenom jednokratne doze lenakapavira od 300 mg primijenjene peroralno.
- c Nakon obroka.
- d Ti antiretrovirusni lijekovi su probe za odgovarajuće enzime/transportere i ne treba ih primjenjivati istodobno s lenakapavirom za PrEP.
- e Ovo ispitivanje provedeno je primjenom jednokratne doze lenakapavira od 600 mg nakon režima udarne doze od 600 mg dvaput na dan tijekom 2 dana, jednokratne doze lenakapavira od 600 mg primijenjene su peroralno sa svakim istodobno primijenjenim lijekom.
- f Tenofoviralfenamid se konvertirao u tenofovir *in vivo*.
- g Glavni aktivni metabolit midazolama.
- h Ovo ispitivanje provedeno je primjenom udarne doze od 400 mg vorikonazola dvaput na dan tijekom jednog dana, nakon koje je slijedila doza održavanja od 200 mg dvaput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Osobe u reproduktivnoj dobi

Ako osoba planira trudnoću, s njom treba razgovarati o rizicima uvođenja lijeka Yeytuo i nastavka liječenja tijekom trudnoće.

Trudnoća

Podaci o primjeni lenakapavira u trudnica su ograničeni (130 ishoda trudnoća). Stope negativnih ishoda trudnoće u sudionica koje su primale lijek Yeytuo bile su slične onima u općoj populaciji.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Yeytuo može se razmotriti tijekom trudnoće ako očekivana korist nadilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Lenakapavir se izlučuje u majčino mlijeko. Lenakapavir je u niskim razinama otkriven u dojenčadi koju su dojile osobe koje su zatrudnjele dok su primale lijek Yeytuo (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka o učinku lenakapavira u novorođenčadi/dojenčadi.

Primjena lijeka Yeytuo tijekom dojenja može se razmotriti ako očekivana korist nadilazi potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

Nema podataka o učinku lenakapavira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinak lenakapavira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da lijek Yeytuo neće utjecati ili da će zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U ispitivanju PURPOSE 1 i PURPOSE 2 nisu opažene nikakve nuspojave lenakapavira kad se uzima peroralno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja osoba mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava. Liječenje predoziranja lijekom Yeytuo obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja osobe. Budući da je lenakapavir u visokom postotku vezan za proteine, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05AX31

Mehanizam djelovanja

Lenakapavir u više stadija selektivno inhibira funkciju kapside virusa HIV-1 na način da se direktno veže na dodirnu površinu između podjedinica proteina kapside. Lenakapavir inhibira replikaciju virusa HIV-1 ometanjem višestrukih, bitnih koraka virusnog životnog ciklusa, uključujući nuklearni unos provirusne DNA virusa HIV-1 posredovan kapsidom (blokiranjem vezanja proteina za nuklearni unos za kapsidu), sastavljanje i otpuštanje virusa (ometajući funkcioniranje gag/gag-pol, smanjenjem proizvodnje podjedinica proteina kapside) i formiranje jezgre kapside (ometanjem brzine spajanja podjedinica kapside, što dovodi do deformiranih kapsida).

Antivirusno djelovanje i selektivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lenakapavira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4⁺ T-limfocitima. Vrijednosti EC₅₀ i selektivnosti (CC₅₀/EC₅₀) kretale su se u rasponu od 30 do 190 pM odnosno od 140 000 do > 1 670 000 za divlji tip

virusa HIV-1. Vrijednost EC₉₅ lenakapavira prilagođena za vezivanje proteina iznosila je 4 nM (3,87 ng po ml) u liniji MT-4 T-stanica za divlji tip virusa HIV-1.

Lenakapavir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bio 15 do 25 puta manje aktivan protiv izolata HIV-2 u odnosu na HIV-1.

Rezistencija

U kulturi stanica

U kulturi stanica odabrane su varijante virusa HIV-1 smanjene osjetljivosti na lenakapavir. Odabiri *in vitro* rezistencije s lenakapavirom pokazali su 7 mutacija u proteinima kapside: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N pojedinačno ili u dvostrukoj kombinaciji. Fenotipska osjetljivost na lenakapavir smanjila se od 4 do > 3226 puta u odnosu na divlji tip virusa.

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju PURPOSE 1 su među sudionicima koji su primali lenakapavir opažene 2 incidentne infekcije (infekcije koje su se pojavile nakon početka primanja lenakapavira za PrEP infekcije virusom HIV-1). Obje incidentne infekcije pojavile su se nakon provođenja primarne analize. Genotipizacija virusa u jednog od sudionika nije pokazala supstitucije na kapsidi povezane s rezistencijom na lenakapavir. Virusno opterećenje u drugog sudionika bilo je prenisko za genotipizaciju.

U ispitivanju PURPOSE 2 su među sudionicima koji su primali lenakapavir opažene 3 incidentne infekcije. Jedna infekcija pojavila se nakon provođenja primarne analize. Supstitucije povezane s rezistencijom na lenakapavir otkrivene su u virusima u 3 sudionika, u 2 slučaja bila je to N74D te u jednom slučaju Q67H/K70R.

Križna rezistencija

In vitro antivirusna aktivnost lenakapavira utvrđena je protiv širokog spektra ciljanih mutanata virusa HIV-1 i izolata virusa HIV-1 dobivenih od bolesnika s rezistencijom na 4 glavne skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTIs, NNRTIs, INSTIs i PIs; n = 58), kao i protiv virusa rezistentnih na inhibitore sazrijevanja (n = 32) i protiv virusa rezistentnih na skupinu inhibitora ulaza (fostemsavir, ibalizumab, maravirok i enfuvirtid; n = 42). Ti podaci pokazuju da je lenakapavir ostao potpuno aktivan protiv svih testiranih varijanti i na taj način dokazao profil rezistencije bez preklapanja. Nadalje, na antivirusnu aktivnost lenakapavira u izolatima bolesnika nije utjecala prisutnost prirodne pojave Gag polimorfizma.

Učinci na elektrokardiogram

U usporednom temeljitom ispitivanju QT/QTc intervala lenakapavir nije imao klinički značajan učinak na QTcF interval. Pri izloženostima suprat terapijskim dozama lenakapavira (16 puta većim od terapijskih izloženosti lenakapaviru), predviđena srednja vrijednost (gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti) produljenja QTcF intervala bila je 2,6 (4,8) ms i nije postojala veza (p = 0,36) između zabilježene koncentracije lenakapavira u plazmi i promjene QTcF intervala.

Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost lenakapavira u prevenciji infekcije virusom HIV-1 procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana, međunarodna ispitivanja (PURPOSE 1 i PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Ovo je ispitivanje provedeno među spolno aktivnim cisrodni ženama. Sudionice su randomizirane tako da jedna skupina prima lenakapavir prema preporučenom rasporedu doza (vidjeti tablicu 1, dio 4.2 u Sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Yeytuo otopina za injekcije; n = 2134), druga emtricitabin/tenofoviralfenamid (FTC/TAF) jedanput na dan (n = 2136) i treća emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (FTC/TDF) jedanput na dan (n = 1068) u omjerima 2:2:1.

Medijan dobi sudionika bio je 21 godina (raspon 16 – 26); 99,9 % njih bile su crne rase. Osnovne značajke ispitanika u randomiziranim skupinama bile su slične onima u cjelokupnoj populaciji koja je sudjelovala u probiru.

Djelotvornost lenakapavira ustanovljena je usporedbom incidencije virusa HIV-1 u skupini koja je primala lenakapavir s incidencijom virusa HIV-1 u skupini koja je primala FTC/TDF. Incidentne infekcije virusom HIV-1 nisu opažene ni u jedne sudionice (0 %) u skupini koja je primala lenakapavir u usporedbi sa 16 sudionika (1,5 %) u skupini FTC/TDF. Lenakapavir je pokazao superiornost sa 100 %-tnim smanjenjem rizika infekcije virusom HIV-1 u odnosu na FTC/TDF (tablica 3).

Tablica 3: Ukupni ishodi infekcije virusom HIV-1 u ispitivanju PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Omjer stopa (95 % CI)
Osoba-godina	1939	949	-
Infekcije virusom HIV-1 (incidencija na 100 osoba- godina)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

PURPOSE 2

Ovo je ispitivanje provedeno među spolno aktivnim cisrodnom muškarcima, transrodnom ženama, transrodnom muškarcima i rodno nebinarnim osobama. Sudionici su randomizirani tako da jedna skupina prima lenakapavir prema preporučenom rasporedu doza (vidjeti tablicu 1, dio 4.2 u Sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Yeytuo otopina za injekcije; n = 2179), a druga FTC/TDF jedanput na dan (n = 1086) u omjerima 2:1.

Medijan dobi sudionika bio je 29 godina (raspon 17 – 74); 33 % njih bilo je bijele rase; 27 % crne, 13 % Azijaca; 63 % hispansko/latinskog podrijetla; 22 % ih se identificiralo kao rodno diversificirani (transrodne žene, transrodni muškarci i rodno nebinarne osobe) te je 1 % njih bilo starije od 65 godina. Osnovne značajke ispitanika u randomiziranim skupinama bile su slične onima u cjelokupnoj populaciji koja je sudjelovala u probiru.

Djelotvornost lenakapavira ustanovljena je usporedbom incidencije virusa HIV-1 u skupini koja je primala lenakapavir s incidencijom virusa HIV-1 u skupini koja je primala FTC/TDF. Incidentne infekcije virusom HIV-1 opažene su u 2 sudionika (0,1 %) u skupini koja je primala lenakapavir u usporedbi s 9 sudionika (0,8 %) u skupini koja je primala FTC/TDF. Lenakapavir je pokazao superiornost sa 89 %-tnim smanjenjem rizika u odnosu na FTC/TDF (tablica 4). Infekcije virusom HIV-1 u dvoje sudionika koji su primali lenakapavir dijagnosticirane su standardnim serološkim testiranjem na HIV.

Tablica 4: Ukupni ishodi infekcije virusom HIV-1 u ispitivanju PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Omjer stopa (95 % CI)
Osoba-godina	1938	967	-
Infekcije virusom HIV-1 (incidencija na 100 osoba- godina)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = interval pouzdanosti

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lenakapavira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju infekcije virusom HIV 1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Supkutana primjena

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, apsolutna bioraspoloživost lenakapavira nakon supkutane primjene bila je 91 %. Supkutano primijenjen lenakapavir formira nakupinu lijeka iz koje se lenakapavir polako otpušta s mjesta primjene, a vršne koncentracije u plazmi dosežu se 84 dana nakon primjene doze.

Peroralna primjena

Lenakapavir se apsorbira nakon peroralne primjene pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu približno 4 sata nakon primjene lenakapavira. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene lenakapavira bila je niska (približno 4 do 7 %). Lenakapavir je supstrat P-gp-a.

Vrijednosti AUC, $C_{\max}$ i $T_{\max}$ lenakapavira bile su usporedive nakon primjene obroka s niskim udjelom masti (~400 kcal, 25 % masti) ili visokim udjelom masti (~1000 kcal, 50 % masti) u odnosu na primjenu natašte. Lenakapavir se može primijeniti peroralno bez obzira na unos hrane.

Farmakokinetički parametri

Populacijske farmakokinetičke procjene parametara lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene u odraslih i adolescentnih (tjelesne težine najmanje 35 kg) sudionika navedene su u tablici 5. Slične se izloženosti postižu kad se lenakapavir primjenjuje supkutano u abdomen ili bedro.

Tablica 5: Farmakokinetički parametri lenakapavira nakon peroralne i supkutane primjene u odraslih i adolescentnih sudionika koji su primali lijek Yeytuo

Parametar Srednja vrijednost (% CV) ^{a,b}	Od 1. dana do kraja 26. tjedna	U stanju dinamičke ravnoteže
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 (engl. *Coefficient of Variation*) = koeficijent varijacije

a Simulirana izloženost koja koristi populacijsku farmakokinetičku analizu.

b Srednje vrijednosti koncentracija lenakapavira u plazmi dosegle su inhibitorni kvocijent 4 (IQ4; 4 puta veći od *in vitro* 95 %-tne efektivne koncentracije prilagođene za vezivanje proteina) povezan sa značajnom antivirusnom aktivnošću do 2. dana obaveznog uvodnog liječenja te su održane iznad IQ4 tijekom cijelog intervala doziranja od 26 tjedana.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, volumen distribucije lenakapavira u stanju dinamičke ravnoteže bio je 1657 litara. Lenakapavir je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme (99,8 %).

Biotransformacija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze radioaktivno obilježenog lenakapavira u zdravih ispitanika, 76 % ukupne radioaktivnosti pronađeno je u fecesu i < 1 % u urinu. Nepromijenjeni lenakapavir bio je prevladavajući dio u plazmi (69 %) i fecesu (33 %). Metabolizam je igrao manje važnu ulogu u eliminaciji lenakapavira. Lenakapavir se metabolizirao putem oksidacije, N-dealkilacije, hidrogenacije, hidrolize amida, glukuronidacije, konjugacije s heksozom, konjugacije s

pentozom i konjugacije s glutationom; primarno putem enzima CYP3A i UGT1A1. Nijedan pojedinačni cirkulirajući metabolit nije činio > 10 % izloženosti u plazmi povezane s lijekom.

Eliminacija

Medijan poluvijeka nakon peroralne i supkutane primjene kretao se u rasponu od 10 do 12 dana odnosno od 8 do 12 tjedana. Sistemski klirens lenakapavira bio je 3,4 l/h na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lenakapavira nakon peroralne primjene jedne doze bila je nelinearna i manje nego proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 1800 mg.

Farmakokinetika lenakapavira nakon primjene jedne doze u obliku supkutane injekcije (309 mg/ml) bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 309 do 927 mg.

Druge posebne populacije

Dob, spol, rodni identitet, rasa, etničko podrijetlo i tjelesna težina

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz ispitivanja provedenih u odraslih, uključujući ograničen broj starijih sudionika ($n = 19$; ≥ 65 do 78 godina), i adolescenata tjelesne težine od najmanje 35 kg nije pokazala nikakve klinički relevantne razlike izloženosti lenakapaviru povezane s dobi, spolom pri rođenju, rodnim identitetom, rasom, etničkim podrijetlom ili težinom.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju faze 1 provedenom u sudionika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Srednja vrijednost izloženosti lenakapaviru (ukupna i nevezana) bila je 1,47 do 2,84 odnosno 2,61 do 5,03 puta veća za AUC_{inf} i C_{max} u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) u odnosu na sudionike s normalnom funkcijom jetre. Međutim, to se povećanje ne smatra klinički značajnim na temelju povezanosti izloženosti i odgovora na lenakapavir. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika jedne peroralne doze lenakapavira od 300 mg procijenjena je u posebnom ispitivanju provedenom u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min). Izloženost lenakapaviru povećala se (84 % i 162 % za AUC_{inf} odnosno C_{max}) u sudionika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na sudionike s normalnom funkcijom bubrega; međutim, to se povećanje nije smatralo klinički značajnim. Farmakokinetika lenakapavira nije ispitana u osoba sa završnim stadijem bolesti bubrega, uključujući one na dijalizi (vidjeti dio 4.2). Budući da je lenakapavir približno 99,8 % vezan za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost lenakapaviru.

Trudnoća

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja nisu opažene klinički relevantne promjene izloženosti lenakapaviru u usporedbi s izloženošću lenakapaviru u sudionika koji nisu bili trudni.

Dojenje

Medijan ($Q1$, $Q3$) omjera koncentracije lenakapavira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi u sudionica ($n = 102$ podudarna para) koje su primile Yeytuo bio je 0,52 (0,38; 0,77). Medijan ($Q1$, $Q3$) koncentracije u plazmi dojenčeta ($n = 98$) bio je 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) u usporedbi s medijanom ($Q1$, $Q3$) koncentracije u podudarnoj majčinoj plazmi ($n = 96$) od 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Medijan ($Q1$, $Q3$) omjera koncentracije lenakapavira u plazmi dojenčeta i majke u dojenčadi ($n = 98$ podudarnih parova) koje su dojile sudionice koje su primale Yeytuo bio je 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazivali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Lenakapavir nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Lenakapavir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima pri dozama do 300 mg/kg jednom svakih 13 tjedana, što je rezultiralo izloženosti približno 88 puta većom od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi u ljudi (engl. *recommended human dose*, RHD).

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, liječenje lenakapavirom izazvalo je nastanak supkutanih primarnih sarkoma povezanih s fibrozom i upalom prisutnom na mjestu primjene injekcije u životinja kojima je primjenjivana doza od 927 mg/kg jednom svakih 13 tjedana. Kod primjene visoke doze sarkomi su se pojavili u 11/110 životinja; svaka životinja imala je do 16 mjesta primjene injekcije – što je odgovaralo incidenciji manjoj od 1 % ukupnog broja mjesta primjene injekcija u svih životinja pri visokoj dozi. Koncentracije lijeka na mjestima primjene depo injekcija teško je odrediti, ali sistemski gledano, doza od 927 mg/kg odgovara izloženosti 44 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), doza od 309 mg/kg odgovara izloženosti 25 puta većoj od izloženosti u ljudi pri RHD-u. Štakori su skloni nastanku sarkoma na mjestu primjene supkutane injekcije, ali se klinička važnost ne može isključiti s obzirom na dugo trajanje depoa lijeka u ljudi. Ni pri jednoj dozi nije bilo neoplazmi povezanih sa sistemskom izloženosti lenakapaviru.

U mladunčadi ženki štakora i kunića koje su primale lenakapavir tijekom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih učinaka na razvojne faze.

Izloženost lenakapaviru do 9 (mužjaci) i 6 (ženke) puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na plodnost u mužjaka i ženki štakora. Izloženost do 20 odnosno 159 puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na embriofetalni razvoj štakora i kunića. Izloženost do 6 puta veća od izloženosti u ljudi pri RHD-u nije utjecala na prenatalni i postnatalni razvoj štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
kopovidon
magnezijev stearat (E572)
poloksamer

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yeytuo tablete su pakirane u bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži poliestersku vaticu i silikagel kao sredstvo za sušenje. Svaka je bočica zatvorena polipropilenskim bijelim navojnim čepom s kontinuiranim navojem sigurnim za djecu i toplinski zavarenim zaštitnim slojem obloženim aluminijskom folijom. Veličina pakiranja od 4 tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1976/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (OTOPINA ZA INJEKCIJU)****1. NAZIV LIJEKA**

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
lenakapavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna jednodozna bočica sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 463,5 mg lenakapavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ujedno sadrži makrogol (E1521) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
2 jednodozne bočice
2 igle za izvlačenje
2 štrcaljke
2 igle za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1976/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI (OTOPINA ZA INJEKCIJU)
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yeytuo 464 mg (otopina za injekciju) injekcija
lenakapavir
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTICA S UPUTAMA ZA UPORABU SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE (OTOPINA ZA INJEKCIJU)

1. NAZIV LIJEKA

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
lenakapavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

463,5 mg/1,5 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Samo za zdravstvene radnike
UPUTE ZA UPORABU

BOČICA x 2



ŠTRCALJKA x 2



IGLA ZA IZVLAČENJE OD 18 G, 40 mm x2



IGLA ZA INJEKCIJU OD 22 G, 13 mm x2



NAPOMENA: svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

POZOR!

- Za cijelu dozu potrebne su **DVIJE** injekcije od 1,5 ml.
- Igla veličine 18 G **isključivo** je za izvlačenje lijeka.

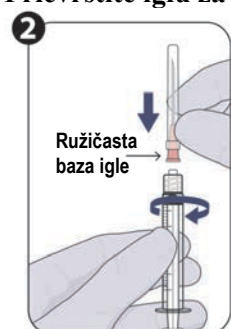
Pazite da:

- bočica i pripremljena štrcaljka sadrže **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

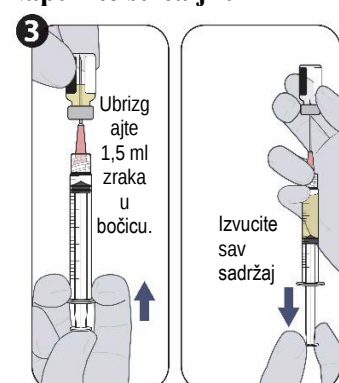
Pripremite bočicu



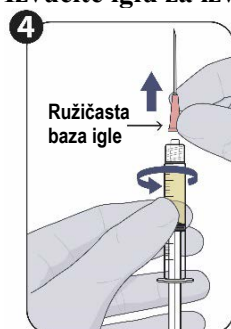
Pričvrstite iglu za izvlačenje veličine 18 G na štrcaljku



Napunite štrcaljku



Izvacite iglu za izvlačenje veličine 18 G iz štrcaljke



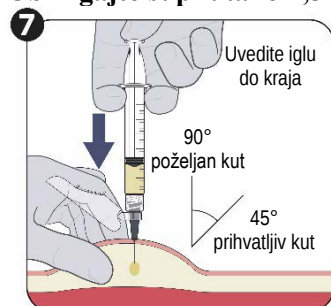
Pričvrstite iglu od 22 G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml



Odaberite i očistite mjesto injekcije



Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Yeytuo



Primijenite 2. injekciju



PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOČICE I KUTIJE (FILMOM OBLOŽENA TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Yeytuo 300 mg filmom obložene tablete
lenakapavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

4 (filmom obloženih tableta) tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1976/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yeytuo [samo kutija]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom [samo kutija]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN
[Samo kutija]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (OTOPINA ZA INJEKCIJU)****1. NAZIV LIJEKA**

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
lenakapavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna jednodozna bočica sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 463,5 mg lenakapavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ujedno sadrži makrogol (E1521) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
2 jednodozne bočice
2 igle za izvlačenje
2 štrcaljke
2 igle za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1976/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTICA S UPUTAMA ZA UPORABU SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE (OTOPINA ZA INJEKCIJU)

1. NAZIV LIJEKA

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
lenakapavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

463,5 mg/1,5 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Samo za zdravstvene radnike
UPUTE ZA UPORABU

BOČICA x 2



ŠTRCALJKA x 2



IGLA ZA IZVLAČENJE OD 18 G, 40 mm x2



IGLA ZA INJEKCIJU OD 22 G, 13 mm x2



NAPOMENA: svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

POZOR!

- Za cijelu dozu potrebne su **DVIJE** supkutane injekcije od 1,5 ml.
- Igla veličine 18 G **isključivo** je za izvlačenje lijeka.

Pazite da:

- bočica i pripremljena štrcaljka sadrže **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

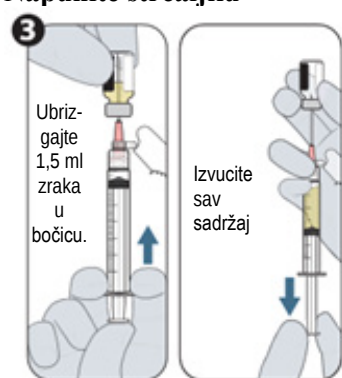
Pripremite bočicu



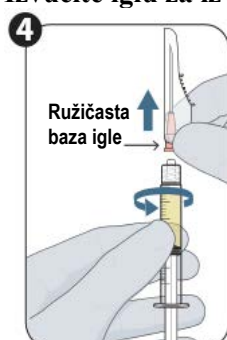
Pričvrstite iglu za izvlačenje veličine 18 G na štrcaljku



Napunite štrcaljku



Izvacite iglu za izvlačenje veličine 18 G iz štrcaljke



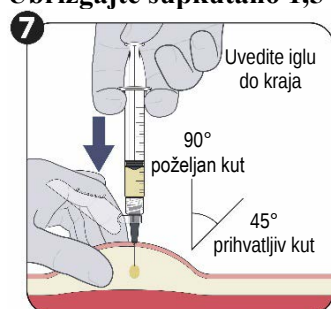
Pričvrstite iglu od 22 G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml



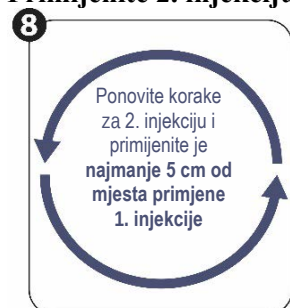
Odaberite i očistite mjesto injekcije



Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Yeytuo



Primijenite 2. injekciju



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yeytuo 464 mg otopina za injekciju lenakapavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yeytuo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Yeytuo
3. Kako se primjenjuje Yeytuo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yeytuo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yeytuo i za što se koristi

Yeytuo sadrži djelatnu tvar lenakapavir. To je antiretrovirusni lijek dugog djelovanja poznat kao inhibitor kapside. Lenakapavir, djelatna tvar lijeka Yeytuo, veže se za proteine na površini virusa HIV-1 i time onemogućuje njegovu sposobnost razmnožavanja i širenja.

Yeytuo se koristi za **sprječavanje infekcije virusom HIV-1 u odraslih i adolescenata** tjelesne težine najmanje 35 kg s povećanim rizikom od infekcije virusom HIV-1. To se zove predekspozicijska profilaksa (engl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP). Treba ga koristiti u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Yeytuo

Nemojte primiti lijek Yeytuo

- ako ste **alergični** na lenakapavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ne znate **imate li HIV. Morate se testirati** kako biste bili sigurni da nemate HIV prije početka liječenja lijekom Yeytuo. Yeytuo može prevenirati HIV samo ako niste već njime zaraženi.
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
 - **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ **Nemojte primiti lijek Yeytuo i odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da se bilo što od ovoga odnosi na Vas.**

Upozorenja i mjere opreza

- **Samo uzimanje lijeka Yeytuo možda neće spriječiti da se zarazite HIV-om. Poduzmite dodatne mjere za sprječavanje infekcije HIV-om dok primate lijek Yeytuo.**
 - Uvijek poštujte sigurnije navike u spolnom životu. Koristite kondome za smanjenje kontakta sa sjemenom, vaginalnim tekućinama ili krvlju.
 - Nemojte dijeliti niti ponovno koristiti upotrijebljene igle ili drugi pribor za ubrizgavanje ili primjenu lijeka.
 - Testirajte se na druge spolno prenosive bolesti poput sifilisa i gonoreje. Te infekcije čine Vas podložnijima infekciji HIV-om.
- **Testirajte se na HIV** kad Vas liječnik ili medicinska sestra uputi da to učinite. Morate se testirati prije početka primjene lijeka Yeytuo i prije svake sljedeće injekcije ovog lijeka kako biste provjerili jeste li još uvijek negativni na infekciju HIV-om.
- **Dolazite na sve zakazane termine** kako biste injekcije lijeka Yeytuo dobili na vrijeme. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako razmišljate o prekidu primjene injekcija jer to može povećati Vaš rizik od infekcije HIV-om. Ako ipak prekinete ili propustite ubrizgavanje lijeka, možda ćete morati uzeti druge lijekove ili poduzeti mjere opreza kojima ćete smanjiti rizik od infekcije HIV-om i mogućeg razvoja otpornosti virusa.
- **Odmah se obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako mislite da ste zaraženi HIV-om. Oni će možda htjeti obaviti još testiranja kako bi provjerili da nemate HIV.
- Ako dobijete bolest sličnu gripi, to bi moglo značiti da ste nedavno zaraženi HIV-om. Sljedeće mogu biti znakovi infekcije HIV-om:
 - umor
 - vrućica
 - bol u zglobovima ili mišićima
 - glavobolja
 - povraćanje ili proljev
 - koprivnjača
 - noćno znojenje
 - povećanje limfnih čvorića u vratu ili preponama

→ **Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dobijete bolest sličnu gripi**, bilo u mjesecu prije početka liječenja lijekom Yeytuo ili u bilo kojem trenutku tijekom uzimanja lijeka Yeytuo.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate dodatnih pitanja o sprječavanju infekcije HIV-om.

- **Lijek Yeytuo je dugodjelujući lijek**
Ako prestanete s injekcijama lijeka Yeytuo, lenakapavir (aktivna tvar lijeka Yeytuo) može ostati u Vašem tijelu tijekom godine dana ili dulje nakon posljednje injekcije, **ali količina u Vašem tijelu može biti preniska da bi Vas zaštitila od infekcije HIV-om.**
- **Reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka Yeytuo**
→ Na mjestu primjene injekcije može se pojaviti otvrdnjela nakupina ili kvrga. Te su kvрге u nekim slučajevima ostale dulje od godinu dana, a u nekim se slučajevima možda neće ni povući. Ako se takve pojave ne povuku do sljedeće injekcije, obavijestite liječnika. Za više informacija pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave.*

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek bilo kome tjelesne težine manje od 35 kg jer djelovanje lijeka u takvih osoba nije ispitano.

Drugi lijekovi i Yeytuo

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Yeytuo može ući u interakciju s drugim lijekovima. To može onemogućiti pravilno djelovanje lijeka Yeytuo ili drugih lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik ili medicinska sestra trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Yeytuo:

- **rifampicin**, koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte primiti injekciju lijeka Yeytuo i odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.**

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate:

- lijekove koji se primjenjuju za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza, a koji sadrže:
 - rifabutin ili rifapentin
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja, a sadrže:
 - okskarbazepin ili fenobarbital
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje migrene, a koji sadrže:
 - dihidroergotamin ili ergotamin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, a koji sadrže:
 - sildenafil ili tadalafil
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije, a koji sadrže:
 - vardenafil
- kortikosteroide (poznate i pod nazivom „steroidi”) koji se uzimaju kroz usta ili daju injekcijom za liječenje alergija, upalnih bolesti crijeva i drugih bolesti koje uključuju upalu u tijelu, a koji sadrže:
 - deksametazon ili hidrokortizon/kortizon
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje kolesterola, a koji sadrže:
 - lovastatin ili simvastatin
- antiaritmike koji se primjenjuju za liječenje srčanih problema, a koji sadrže:
 - digoksin
- lijekove koji se primjenjuju kako bi Vam pomogli zaspati, a koji sadrže:
 - midazolam ili triazolam
- antikoagulanse koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka, a koji sadrže:
 - rivaroksaban, dabigatran ili edoksaban.

→ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate neki od ovih lijekova** ili ako počnete uzimati bilo koji od ovih lijekova tijekom primanja lijeka Yeytuo. Ne prekidajte bilo kakvo liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Lijek Yeytuo je dugodjelujući lijek. Ako nakon razgovora sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom odlučite prestati uzimati ovaj lijek, morate znati da se niske razine lenakapavira mogu zadržati u Vašem tijelu više mjeseci nakon zadnje injekcije. Niske razine lenakapavira u Vašem tijelu mogu utjecati na neke druge lijekove ako ih uzmete unutar 9 mjeseci nakon svoje zadnje injekcije lijeka

Yeytuo. Provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom je li takve lijekove sigurno uzimati nakon prestanka uzimanja lijeka Yeytuo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će lijek Yeytuo imati ikakav učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Yeytuo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Yeytuo

Morate imati negativan nalaz testa na HIV prije početka primjene lijeka Yeytuo i prije svake sljedeće injekcije.

Kad počnete uzimati Yeytuo, uzimat ćete tablete kroz usta, a liječnik ili medicinska sestra će Vam dati injekcije pod kožu (supkutano). Nakon toga, dobivat ćete injekcije svakih 6 mjeseci.

1. dan:

- **Dvije tablete**, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.
- **Dvije injekcije** dat će Vam liječnik ili medicinska sestra. Dvije injekcije primit ćete odmah jednu za drugom, najmanje 5 centimetara jednu od druge, a možete ih dobiti u abdomen (trbuh) ili bedro.

2. dan:

- **Dvije tablete**, uzimaju se kroz usta, kako je već navedeno.

Svakih 6 mjeseci:

- **Dvije injekcije** dat će Vam liječnik ili medicinska sestra, kako je već navedeno.

Ako Vam je teško progutati cijelu tabletu, možete je prelomiti napola. Uzmite obje polovice tablete jednu za drugom kako biste popili cijelu dozu. Ne spremajte prepolovljenu tabletu.

Važno je da dodete na zakazane termine svakih 6 mjeseci (26 tjedana) kako biste primili injekcije lijeka Yeytuo. To će i nadalje pomagati u zaštiti od infekcije HIV-om.

- Zakažite termin kod svog doktora ili medicinske sestre kako biste bili sigurni da ćete sljedeće injekcije dobiti na vrijeme.
- Sljedeću injekciju morate primiti unutar 28 tjedana od posljednje primljene injekcije.

Ako ste primili više injekcija lijeka Yeytuo nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek davati liječnik ili medicinska sestra, tako da nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Ako se brinete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako propustite primiti injekciju lijeka Yeytuo

- Ako mislite da nećete moći doći na termin za primanje injekcija, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestrini što prije radi dogovora o mogućnostima liječenja. Ako morate odgoditi zakazani termin za injekciju, umjesto toga možete privremeno uzimati tablete lijeka Yeytuo.
- **Uzimanje tableta lijeka Yeytuo ako se termin za injekciju mora odgoditi**
 - **Uzmite jednu tabletu kroz usta svakih 7 dana do nastavka primanja injekcija.**
Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.
 - Važno je nastaviti s primanjem lijeka Yeytuo prema preporukama Vašeg liječnika ili medicinske sestre.

Ako propustite uzeti ili povratite tablete, pročitajte uputu o lijeku za Yeytuo tablete kako biste znali što učiniti.

Nemojte prestati primati injekcije lijeka Yeytuo bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nastavite primati injekcije lijeka Yeytuo sve dok Vam to liječnik ili medicinska sestra preporučuje. Nemojte prekidati primjenu osim ako Vas liječnik ili medicinska sestra uputi da to učinite. Propuštanje injekcija ili tableta lijeka Yeytuo povećava Vaš rizik od infekcije HIV-om.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka Yeytuo**
Simptomi mogu uključivati:
 - otvrdnjelu nakupinu ili kvrgu koja može prolaziti dulje od drugih reakcija na mjestu primjene injekcije ili se možda neće ni povući
 - bol i nelagodu
 - upalnu reakciju kao što je crvenilo, svrbež i oticanje
 - otvorene ranice na koži.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Yeytuo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Yeytuo sadrži

Djelatna tvar je lenakapavir. Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 463,5 mg lenakapavira.

Drugi sastojci su

makrogol (E1521), voda za injekcije.

Kako Yeytuo izgleda i sadržaj pakiranja

Yeytuo otopina za injekciju (injekcija) bistra je, žuta do smeđa otopina bez vidljivih čestica. Lijek Yeytuo dostupan je u dvije staklene bočice, od kojih svaka sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Te su bočice uključene u komplet za injekciju koji ujedno sadrži 2 igle za izvlačenje lijeka (kako bi liječnik ili medicinska sestra mogli izvući lijek Yeytuo iz bočice), 2 štrcaljke za jednokratnu uporabu i 2 igle za injekciju.

Komplet za injekciju sadrži igle za izvlačenje koje se isporučuju sa sigurnosnim štitnikom ili bez njega. Priprema injekcije lijeka Yeytuo ne razlikuje se bez obzira na to je li sigurnosni štitnik prisutan ili ne.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

**Upute za uporabu - Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
(igla za izvlačenje bez sigurnosnog štitnika)**

Jedno pakiranje sadrži

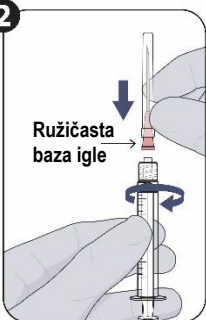
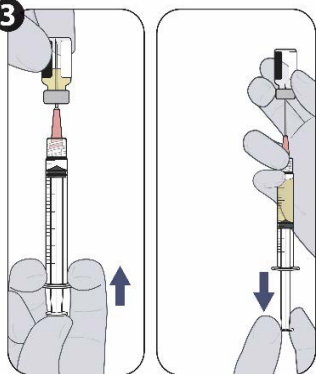
2 x bočice	
2 x štrcaljke	
2 x igle za izvlačenje od 18 G, 40 mm	
2 x igle za injekciju od 22 G, 13 mm	

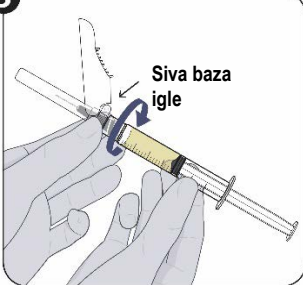
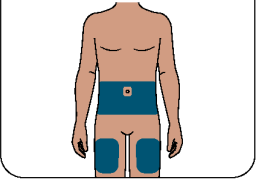
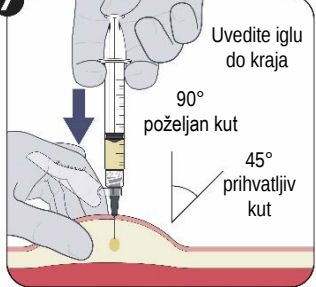
Svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu.

Za cijelu dozu potrebne su **dvije supkutane injekcije od 1,5 ml**. Igla veličine 18 G **isključivo je za izvlačenje lijeka**.

Pazite da:

- bočica sadrži **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

1. Pripremite bočicu	
	Skinite kapicu.
	Očistite čep bočice alkoholnom maramicom.
2. Pričvrstite iglu za izvlačenje veličine 18 G na štrcaljku	
	
3. Napunite štrcaljku	
	• Ubrizgajte 1,5 ml zraka u bočicu. • Izvucite sav sadržaj.
4. Izvucite iglu za izvlačenje veličine 18 G iz štrcaljke	
	

5. Pričvrstite iglu od 22 G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml 5 	
6. Odaberite i očistite mjesto injekcije 6 ● = Moguća mjesta za primjenu injekcije (najmanje 5 cm od pupka). 	Moguća mjesta za primjenu injekcije (najmanje 5 cm od pupka).
7. Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Yeytuo 7 	
8. Primijenite 2. injekciju 8  Ponovite korake za 2. injekciju i primijenite je najmanje 5 cm od mjesta primjene 1. injekcije	

**Upute za uporabu – Yeytuo 464 mg otopina za injekciju
(igla za izvlačenje sa sigurnosnim štitnikom)**

Jedno pakiranje sadrži

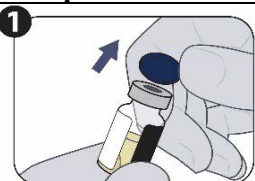
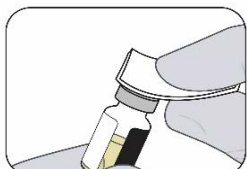
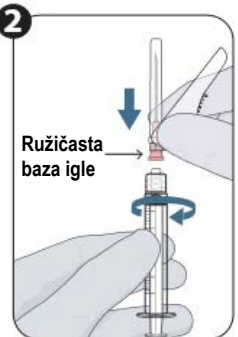
2 x bočice	
2 x štrcaljke	
2 x igle za izvlačenje od 18 G, 40 mm	
2 x igle za injekciju od 22 G, 13 mm	

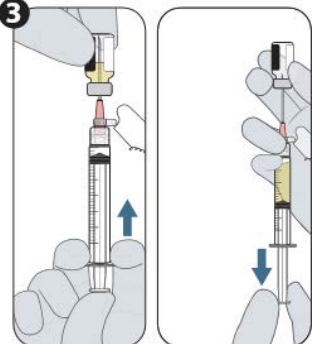
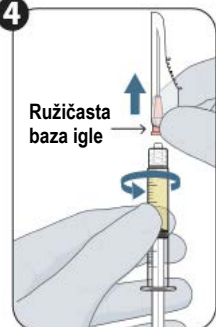
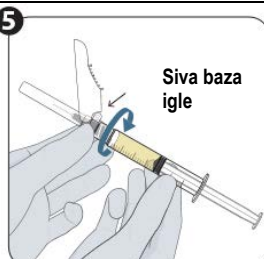
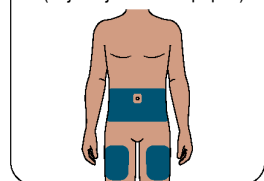
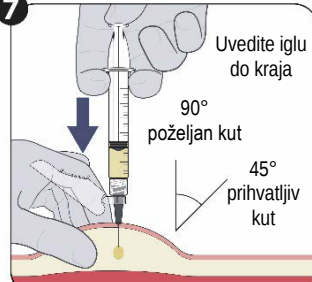
Svi dijelovi namijenjeni su za jednokratnu uporabu.

Za cijelu dozu potrebne su **dvije supkutane injekcije od 1,5 ml**. Igla veličine 18 G **isključivo je za izvlačenje lijeka**.

Pazite da:

- bočica sadrži **žutu do smeđu otopinu** koja je **bez čestica**
- sadržaj **nije oštećen**
- **nije istekao rok valjanosti** lijeka.

1. Pripremite bočicu	
 	Skinite kapicu.
	Očistite čep bočice alkoholnom maramicom.
2. Pričvrstite iglu za izvlačenje veličine 18 G na štrcaljku	
	

3. Napunite štrcaljku 	• Ubrizgajte 1,5 ml zraka u bočicu. • Izvucite sav sadržaj.
4. Izvucite iglu za izvlačenje veličine 18 G iz štrcaljke  Ružičasta baza igle	
5. Pričvrstite iglu od 22 G na štrcaljku, izbacite mjehuriće zraka i namjestite volumen na 1,5 ml  Siva baza igle	
6. Odaberite i očistite mjesto injekcije ● = Moguća mjesta za primjenu injekcije (najmanje 5 cm od pupka). 	Moguća mjesta za primjenu injekcije (najmanje 5 cm od pupka).
7. Ubrizgajte supkutano 1,5 ml lijeka Yeytuo  Uvedite iglu do kraja 90° poželjan kut 45° prihvatljiv kut	

8. Primijenite 2. injekciju

8



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yeytuo 300 mg filmom obložene tablete lenakapavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yeytuo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Yeytuo
3. Kako uzimati lijek Yeytuo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yeytuo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yeytuo i za što se koristi

Yeytuo sadrži djelatnu tvar lenakapavir. To je antiretrovirusni lijek dugog djelovanja poznat kao inhibitor kapside. Lenakapavir, djelatna tvar lijeka Yeytuo, veže se za proteine na površini virusa HIV-1 i time onemogućuje njegovu sposobnost razmnožavanja i širenja.

Yeytuo koristi se za **sprječavanje infekcije virusom HIV-1 u odraslih i adolescenata** tjelesne težine najmanje 35 kg s povećanim rizikom od infekcije virusom HIV-1. To se zove predekspozicijska profilaksa (engl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP). Treba ga koristiti u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa.

Liječnik će Vas upozoriti da se tablete lijeka Yeytuo uzimaju prije nego što prvi put primite injekcije lijeka Yeytuo.

Ako primate injekcije lijeka Yeytuo, ali planirate preskočiti zakazane injekcije lijeka Yeytuo, umjesto njih možete uzeti tablete lijeka Yeytuo, do trenutka kad ponovno možete primiti injekciju (pogledajte dio 3.).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Yeytuo

Nemojte uzeti lijek Yeytuo

- ako ste **alergični** na lenakapavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ne znate **imate li HIV. Morate se testirati** prije početka liječenja lijekom Yeytuo. Yeytuo može prevenirati HIV samo ako niste već njime zaraženi.

- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
 - **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ **Nemojte uzeti lijek Yeytuo i odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako mislite da se bilo što od ovoga odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

- **Samo uzimanje lijeka Yeytuo možda neće spriječiti da se zarazite HIV-om. Poduzmite dodatne mjere za sprječavanje infekcije HIV-om dok primate lijek Yeytuo.**
 - Uvijek poštujte sigurnije navike u spolnom životu. Koristite kondome za smanjenje kontakta sa sjemenom, vaginalnim tekućinama ili krvlju.
 - Nemojte dijeliti niti ponovno koristiti upotrijebljene igle ili drugi pribor za ubrizgavanje ili primjenu lijeka.
 - Testirajte se na druge spolno prenosive bolesti poput sifilisa i gonoreje. Te infekcije čine Vas podložnijima zarazi HIV-om.
- **Testirajte se na HIV** kad Vas liječnik ili medicinska sestra uputi da to učinite. Morate se testirati prije početka primjene lijeka Yeytuo i prije svake sljedeće injekcije ovog lijeka kako biste provjerili jeste li još uvijek negativni na infekciju HIV-om.
- **Dolazite na sve zakazane termine** kako biste injekcije lijeka Yeytuo dobili na vrijeme. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako razmišljate o prekidu primjene injekcija jer to može povećati Vaš rizik od infekcije HIV-om. Ako ipak prekinete ili propustite ubrizgavanje lijeka, možda ćete morati uzeti druge lijekove ili poduzeti mjere opreza kojima ćete smanjiti rizik od infekcije HIV-om i mogućeg razvoja otpornosti virusa.
- **Odmah se obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako mislite da ste zaraženi HIV-om. Oni će možda htjeti obaviti još testiranja kako bi provjerili da nemate HIV.
- Ako dobijete bolest sličnu gripi, to bi moglo značiti da ste nedavno zaraženi HIV-om. Sljedeće mogu biti znakovi infekcije HIV-om:
 - umor
 - vrućica
 - bol u zglobovima ili mišićima
 - glavobolja
 - povraćanje ili proljev
 - koprivnjača
 - noćno znojenje
 - povećanje limfnih čvorića u vratu ili preponama

→ **Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dobijete bolest sličnu gripi**, bilo u mjesecu prije početka liječenja lijekom Yeytuo ili u bilo kojem trenutku tijekom uzimanja lijeka Yeytuo.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate dodatnih pitanja o sprječavanju infekcije HIV-om.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek bilo kome tjelesne težine manje od 35 kg jer djelovanje lijeka u takvih osoba nije ispitano.

Drugi lijekovi i Yeytuo

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Yeytuo može ući u interakciju s drugim lijekovima. To može onemogućiti pravilno djelovanje lijeka Yeytuo ili drugih lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik ili medicinska sestra trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Yeytuo:

- **rifampicin**, koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu.

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte uzimati lijek Yeytuo i odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.**

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate:

- lijekove koji se primjenjuju za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza, a koji sadrže:
 - rifabutin ili rifapentin
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja, a sadrže:
 - okskarbazepin ili fenobarbital
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje migrene, a koji sadrže:
 - dihidroergotamin ili ergotamin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, a koji sadrže:
 - sildenafil ili tadalafil
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje impotencije, a koji sadrže:
 - vardenafil
- kortikosteroide (poznate i pod nazivom „steroidi”) koji se uzimaju kroz usta ili daju injekcijom za liječenje alergija, upalnih bolesti crijeva i drugih bolesti koje uključuju upale u tijelu, a koji sadrže:
 - deksametazon ili hidrokortizon/kortizon
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje kolesterola, a koji sadrže:
 - lovastatin ili simvastatin
- antiaritmike koji se primjenjuju za liječenje srčanih problema, a koji sadrže:
 - digoksin
- lijekove koji se primjenjuju kako bi Vam pomogli zaspati, a koji sadrže:
 - midazolam ili triazolam
- antikoagulanse koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka, a koji sadrže:
 - rivaroksaban, dabigatran ili edoksaban.

→ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate neki od ovih lijekova ili ako počnete uzimati bilo koji od ovih lijekova tijekom primanja lijeka Yeytuo. Ne prekidajte bilo kakvo liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom ili medicinskom sestrom.**

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će lijek Yeytuo imati ikakav učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Yeytuo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Yeytuo

Morate imati negativan nalaz testa na HIV prije početka primjene lijeka Yeytuo i prije svake sljedeće injekcije.

Kad počnete uzimati Yeytuo, uzimat ćete tablete kroz usta, a liječnik ili medicinska sestra će Vam dati injekcije pod kožu (supkutano). Nakon toga dobivat ćete injekcije svakih 6 mjeseci.

1. dan:

- **Dvije tablete**, uzimaju se kroz usta. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.
- **Dvije injekcije** dat će Vam liječnik ili medicinska sestra. Dvije injekcije primit ćete odmah jednu za drugom, najmanje 5 centimetara jednu od druge, a možete ih dobiti u abdomen (trbuh) ili bedro.

2. dan:

- **Dvije tablete**, uzimaju se kroz usta, kako je već navedeno.

Svakih 6 mjeseci:

- **Dvije injekcije** dat će Vam liječnik ili medicinska sestra, kako je već navedeno.

Ako Vam je teško progutati cijelu tabletu, možete je prelomiti napola. Uzmite obje polovice tablete jednu za drugom kako biste popili cijelu dozu. Ne spremajte prepolovljenu tabletu.

Važno je da dođete na zakazane termine svakih 6 mjeseci (26 tjedana) kako biste primili injekcije lijeka Yeytuo. To će i nadalje pomagati u zaštiti od infekcije HIV-om.

- Zakažite termin kod svog doktora ili medicinske sestre kako biste bili sigurni da ćete sljedeće injekcije dobiti na vrijeme.
- Sljedeću injekciju morate primiti unutar 28 tjedana od posljednje primljene injekcije.

Ako uzmete više lijeka Yeytuo nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet. Ako uzmete više od preporučene doze lijeka Yeytuo, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

Važno je da ne propustite dozu tableta lijeka Yeytuo.

Ako ste zaboravili uzeti tablete, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako povratite unutar 3 sata od uzimanja tableta lijeka Yeytuo, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri i uzmite druge dvije tablete. Ako povratite, a prošlo je više od 3 sata od uzimanja lijeka Yeytuo, ne trebate uzeti više tableta do Vaših sljedećih predviđenih tableta ili injekcije.

Ako propustite primiti injekciju lijeka Yeytuo

- Ako mislite da nećete moći doći na termin za primanje injekcija, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što prije radi dogovora o mogućnostima liječenja. Ako morate propustiti zakazani termin za injekciju, umjesto toga možete privremeno uzimati tablete lijeka Yeytuo.
- **Uzimanje tableta lijeka Yeytuo ako se termin za injekciju mora propustiti**
 - **Uzmite jednu tabletu kroz usta svakih 7 dana do nastavka primanja injekcija.** Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.
 - Važno je nastaviti s primanjem lijeka Yeytuo prema preporukama Vašeg liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte prestati uzimati lijek Yeytuo bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Uzimajte lijek Yeytuo sve dok Vam to liječnik preporučuje. Nemojte prekidati osim ako Vas Vaš liječnik sestra uputi da to učinite. Propuštanje injekcija ili tableta lijeka Yeytuo povećava Vaš rizik od infekcije HIV-om.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Yeytuo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Yeytuo sadrži

Djelatna tvar je lenakapavir. Jedna tableta sadrži lenakapavirnatrij u količini koja odgovara 300 mg lenakapavira.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete

Manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), kopovidon, magnezijev stearat (E572), poloksamer (pogledajte dio 2. *Yeytuo sadrži natrij*).

Film ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Kako Yeytuo izgleda i sadržaj pakiranja

Yeytuo filmom obložene tablete bež su boje, u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani tablete i „62L” na drugoj strani tablete. Yeytuo se isporučuje u bočici s 4 tablete. Svaka bočica sadrži silikagel kao sredstvo za sušenje koji mora ostati u bočici kako bi se očuvale tablete. Sredstvo za sušenje od silikagela u odvojenom je paketiću i ne smije se progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA
JEDNOGODIŠNJU ZAŠTITU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.