

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert stakskammtahettuglas inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 463,5 mg af lenacapavíri í 1,5 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, gul til brún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yeytuo stungulyf er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (pre-exposure prophylaxis (PrEP)) samhliða öruggu kynlífi til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu sem smitast með kynlífi hjá fullorðnum og unglingum sem eru í aukinni hættu á að fá HIV-1, sem vega að minnsta kosti 35 kg (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af fyrirbyggjandi meðferð við HIV skal ávísar Yeytuo.

Heilbrigðisstarfsmaður skal gefa hverja inndælingu.

Skima verður alla einstaklinga fyrir HIV-1 áður en meðferð með lenacapavíri er hafin, fyrir hverja inndælingu eftir það og auk þess eins og er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Samþætt mótefnavaka-/mótefnapróf og HIV-RNA próf skulu vera neikvæð. Þeim sem ávísar lyfinu er ráðlagt að gera bæði prófin, jafnvel þótt niðurstöður HIV-RNA prófs verði ekki tiltækar fyrr en eftir að meðferð með lenacapavíri er hafin. Ef ekki liggur fyrir prófunaráætlun fyrir bæði prófin skal fylgja leiðbeiningum á hverjum stað.

Áður en meðferð með Yeytuo er hafin skulu heilbrigðisstarfsmenn bera kennsl á einstaklinga þar sem nauðsynleg upphafsmeðferð og skammtaáætlun á 6 mánaða fresti fyrir viðhaldsmeðferð er viðeigandi og ráðleggja einstaklingunum um mikilvægi þess að fylgja áætlun um læknisheimsóknir fyrir skömmtun (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Skammtaáætlun hjá fullorðnum og unglingum sem vega að minnsta kosti 35 kg samanstendur af nauðsynlegum upphafsskammti (inndælingar undir húð og töflur til inntöku) sem fylgt er eftir einu sinni á 6 mánaða fresti með skammti í viðhaldsmeðferð (inndæling undir húð) (tafla 1).

Töflur til inntöku má taka með eða án matar (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Yeytuo töflur).

Tafla 1: Skammtaáætlun fyrir lenacapavír upphafsmeðferð og viðhaldsmeðferð

Tími	
Skammtur af lenacapavíri: upphaf meðferðar^a	
Dagur 1	927 mg inndæling undir húð (2 x 1,5 ml inndælingar ^b) 600 mg til inntöku (2 x 300 mg töflur)
Dagur 2	600 mg til inntöku (2 x 300 mg töflur)
Skammtur af lenacapavíri: viðhaldsmeðferð	
Á 6 mánaða fresti (26 vikna) ^c +/- 2 vikur	927 mg inndæling undir húð (2 x 1,5 ml inndælingar ^b)

a Heildarskammtaáætlunin í upphafi, sem samanstendur af inndælingum undir húð og töflum til inntöku, er nauðsynleg; eingöngu hefur verið sýnt fram á verkun lenacapavírs með þessari skammtaáætlun.

b Tvær inndælingar, þar sem síðari inndælingin er að minnsta kosti 5 sentímetrum frá fyrri inndælingu (sjá Lyfjagjöf).

c Frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Skammtur sem gleymist

Fyrirséð seinkun inndælinga

Á viðhaldstímabilinu, ef fyrirséð er að áætlaðri 6 mánaðarlegri inndælingu seinkar um meira en 2 vikur, má nota lenacapavír töflur til að brúa bilið til bráðabirgða með lyfi til inntöku (í allt að 6 mánuði ef þarf), þar til inndælingar hefjast á ný. Ef brúa á bilið með lyfi til inntöku skal byrja á því innan 26 til 28 vikna frá síðustu inndælingu. Skammtaáætlunin er 300 mg (1 tafla) til inntöku á 7 daga fresti. Hefja skal aftur inndælingar samkvæmt áætlun innan 7 daga frá síðasta skammti til inntöku (sjá töflu 1).

Inndælingar sem gleymast

Ef meira en 28 vikur eru liðnar á viðhaldstímabilinu frá síðustu inndælingu og lenacapavír töflur hafa ekki verið notaðar til að brúa bilið með lyfi til inntöku, skal hefja skammtaáætlunina á ný frá degi 1 (sjá töflu 1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lenacapavírs hjá einstaklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $[CrCl] \geq 15$ ml/mín.). Lenacapavír hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi ($CrCl < 15$ ml/mín. eða sem eru í sísíkilun) (sjá kafla 5.2), þess vegna skal gæta varúðar við notkun lenacapavírs hjá þessum einstaklingum.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Lenacapavír hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2), þess vegna skal gæta varúðar við notkun lenacapavírs hjá þessum einstaklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun lenacapavírs hjá börnum og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar undir húð.

Heilbrigðisstarfsmaður má aðeins gefa inndælingar með lenacapavíri undir húð í kvið eða læri (tvær inndælingar, seinni inndælinguna að minnsta kosti 5 sentímetrum frá fyrri inndælingunni) (sjá kafla 6.6). Lyfið má EKKI gefa í húð (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um undirbúning og gjöf er að finna í kaflanum „Leiðbeiningar um notkun“ í fylgiseðlinum. Einnig er að finna „Leiðbeiningar um notkun“ á upplýsingakorti í inndælingarpakkanum.

Í kjölfar inndælingar lenacapavírs myndast forðaverkun undir húð þaðan sem lenacapavír er losað smám saman frá stungustað. Hjá sumum einstaklingum getur þetta leitt til myndunar hnúðs á stungustað (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hjá einstaklingum með óþekkta HIV-1 stöðu (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjum, svo sem:

- lyfjum gegn mýkóbakteríum: rifampicín
 - krampastillandi lyfjum: karbamazepín, fenýtóín
 - jurtalyfjum: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áætlun um fyrirbyggjandi meðferð

Yeytuo skal eingöngu nota til að fyrirbyggja HIV-1 smit hjá einstaklingum með staðfesta neikvæða HIV stöðu. Staðfesta skal neikvæða HIV-1 stöðu fyrir upphaf meðferðar með lenacapavíri. Prófa skal einstaklinga aftur með tilliti til HIV-1 fyrir hverja síðari inndælingu með lenacapavíri, og auk þess eins og er klínískt viðgeigandi.

Ef grunur er um nýlega (< 1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1 eða ef klínísk einkenni sem benda til bráðrar HIV-1 sýkingar eru fyrir hendi, skal staðfesta HIV-1 stöðuna á ný.

Nota skal Yeytuo til að fyrirbyggja HIV-1 smit sem hluta af áætlun til að draga úr hættu á kynlífssmitun (sexually transmitted infections (STI)). Bera skal kennsl á einstaklinga þar sem nauðsynleg upphafsmeðferð og viðhaldsmeðferð á 6 mánaða fresti með inndælingu er viðgeigandi. Ef nauðsynlegri upphafsmeðferð og skammtaáætlun í viðhaldsmeðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.2) getur það leitt til HIV-1 smits. Veita skal einstaklingum ráðgjöf og stuðning til að fylgja áætlun um lyfjagjöf með lenacapavíri, um notkun annarra úrræða til að koma í veg fyrir kynlífssmitun og um mikilvægi þess að prófa fyrir HIV-1 og öðrum kynlífssmitunum.

Meðalþéttni lenacapavírs í plasma í tengslum við marktæka veirueyðandi verkun var náð á degi 2 í nauðsynlegri skömmtun í upphafi meðferðar og var viðhaldið allt 26 vikna skammtatímabilið (sjá kafla 5.2). Nákvæmur tími frá upphafi meðferðar með lenacapavíri til fyrirbyggjandi meðferðar gegn HIV-1 fyrir útsetningu, þar til hámarksvernd gegn HIV-1 sýkingu næst er ekki þekktur.

Hætta á ónæmi

Verið getur að lenacapavír verki ekki alltaf til að koma í veg fyrir HIV-1 smit (sjá kafla 5.1). Hætta er á myndun ónæmis fyrir lenacapavíri ef einstaklingur verður HIV-1 smitaður annað hvort áður eða á meðan hann fær Yeytuo, eða eftir að notkun Yeytuo er hætt. Til þess að lágmarka þessa hættu er mikilvægt að staðfesta neikvæða HIV-1 stöðu fyrir hverja síðari inndælingu og auk þess eins og er klínískt viðgeigandi. Yeytuo eitt og sér felur ekki í sér fulla áætlun til meðferðar við HIV-1 og fram

hafa komið stökkbreytingar hjá sumum einstaklingum með ógreint HIV-1 smit sem fengu eingöngu Yeytuo. Einstaklingar með staðfest HIV-1 verða tafarlaust að hefja heildstæða HIV-1 meðferð til þess að draga úr hættu á myndun ónæmis.

Langverkandi eiginleikar

Leifar af lenacapavíri geta verið áfram í blóðrás einstaklinga til lengri tíma (allt að 12 mánuði eða lengur).

Þessi þéttni getur haft áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum (þ.e. næmra CYP3A og/eða P-gp hvarfefna) sem byrjað er að nota innan 9 mánaða frá síðasta skammti af lenacapavíri undir húð (sjá kafla 4.5).

Ef notkun lenacapavírs er hætt og það er klínískt viðeigandi að halda fyrirbyggjandi meðferð áfram, skal íhuga aðrar aðferðir við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu og hefja þær innan 28 vikna frá síðustu inndælingu lenacapavírs.

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað við ranga lyfjagjöf

Röng lyfjagjöf (inndæling í húð) hefur verið tengd alvarlegum viðbrögðum á stungustað, meðal annars drep og sár. Inndælingar með Yeytuo má aðeins gefa undir húð (sjá kafla 4.2).

Hnökrar og hersli á stungustað sem hjaðna seint eða ekki

Gjöf Yeytuo getur valdið staðbundnum viðbrögðum á stungustað, meðal annars hnökrum og hersli. Heilbrigðisstarfsmaður á að upplýsa sjúklinga um að það geti tekið lengri tíma fyrir hnökra og hersli á stungustað að hjaðna en önnur viðbrögð á stungustað, eða að þau hjaðni ekki (sjá kafla 4.8). Verkunarhátturinn sem veldur því að hnökrar á stungustað verði þrálátir hjá sumum einstaklingum er ekki þekktur að fullu en getur tengst lyfjaforða undir húð og tengdri svörun við aðskotahlut á stungustað. Hafa skal klínískt eftirlit með viðbrögðum á stungustað sem hjaðna ekki.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Samhliða gjöf með lyfjum sem eru í meðallagi öflugir CYP3A og P-gp virkjar er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf með lyfjum sem saman eru öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlar (þ.e. allir 3 efnaskiptaferlar) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri inndælingu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf lenacapavírs

Lenacapavír er hvarfefni CYP3A, P-gp og UGT1A1. Öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjar geta lækkað umtalsvert plasmabéttni lenacapavírs en það getur valdið minni meðferðaráhrifum lenacapavírs. Ekki skal gefa lenacapavír samhliða öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjum (sjá kafla 4.3). Meðalöflugir CYP3A og P-gp virkjar geta lækkað plasmabéttni lenacapavírs. Samhliða gjöf lenacapavírs með meðalöflugum CYP3A og P-gp virkjum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlar saman (þ.e. allir 3 efnaskiptaferlar) geta aukið umtalsvert plasmabéttni lenacapavírs, þess vegna er samhliða gjöf ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Öflugir CYP3A4 hemlar einir sér eða öflugir CYP3A4 og P-gp hemlar saman valda ekki klínískt mikilvægri aukningu á útsetningu fyrir lenacapavíri.

Áhrif lenacapavírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lenacapavír er í meðallagi öflugur CYP3A og P-gp hemill. Gæta skal varúðar ef lenacapavír er gefið samhliða næmu CYP3A og/eða P-gp hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul. Lenacapavír er ekki klínískt mikilvægur hemill BCRP og hamlar ekki OATP.

Klínískar upplýsingar um lyfjamilliverkanir þar sem lenacapavír verður fyrir áhrifum eru úr rannsóknum með lenacapavír til inntöku. Klínískar upplýsingar um lyfjamilliverkanir fyrir lenacapavír til notkunar undir húð liggja ekki fyrir.

Tafla 2: Milliverkanir á milli Yeytuo og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með Yeytuo
LYF GEGN MÝKÓBAKTERÍUM		
Rifampicín ^{a,b} (600 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A virkir, og P-gp og UGT virkir)	Lenacapavír: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
Rifabútín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. Samhliða gjöf rifabútíns eða rifapentíns getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
Oxkarbazepín Fenóbarbítal	Samhliða gjöf karbamazepíns, oxkarbazepíns, fenóbarbítals eða fenýtóíns með lenacapavíri getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Íhuga skal notkun annarra krampastillandi lyfja.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun ekki rannsökuð. Samhliða gjöf jóhannesarjurtar getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með Yeytuo
RETRÓVEIRULYF		
Atazanavír/kóbícístát ^{b,c,d} (300 mg/150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og UGT1A1 og P-gp hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Samhliða gjöf með lenacapavíri og öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Efavírenz ^{b,c,d} (600 mg einu sinni á sólarhring) (miðlungsöflugur CYP3A virkir og P-gp virkir)	Lenacapavír: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Kóbícístát ^{b,c,d} (150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og P-gp hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun lenacapavírs.
Darunavír/kóbícístát ^{b,c,d} (800 mg/150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og P-gp hemill og virkir)	Lenacapavír: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenófóvír alafenamíð ^{c,e} (25 mg) (P-gp hvarfefni)	Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenófóvír ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun tenófóvír alafenamíðs.
ERGÓT AFLEIÐUR		
Dihýdróergótamín Ergótamín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Rétt er að gæta varúðar þegar dihýdróergótamín eða ergótamín eru gefin samhliða lenacapavíri.
FOSFÓDÍESTERASA-5 (PDE-5) HEMLAR		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni PDE-5 hemla getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Notkun PDE-5 hemla við lungnaslagæðarháþrýstingi: Samhliða gjöf með tadalafil er ekki ráðlögð. Notkun PDE-5 hemla við risvandamáli: Sildenafil: Upphafsskammtur með 25 mg er ráðlagður. Vardenafil: Ekki meira en 5 mg á 24 klukkustunda tímabili. Tadalafil: - Til notkunar eftir þörfum: ekki meira en 10 mg á 72 klst. fresti. - Til notkunar einu sinni á sólarhring: skammturinn má ekki vera meiri en 2,5 mg

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með Yeytuo
BARKSTERAR (altæk notkun)		
Dexametasón Hýdrókortísón/kortísón	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni barkstera getur hækkað þegar þeir eru gefnir samhliða lenacapavíri. Plasmaþéttni lenacapavírs getur lækkað þegar það er gefið samhliða dexametasóni til altækrar notkunar.	Samhliða gjöf lenacapavírs með barksterum sem eru með útsetningu sem hækkar verulega fyrir tilstilli CYP3A hemla getur aukið hættu á Cushing's heilkenni og bælingu á starfsemi nýrnahettna. Hefja skal meðferð með lögsta upphafsskammti og stilla skammta vandlega samhliða eftirliti með öryggi. Rétt er að gæta varúðar þegar dexametasón til altækrar notkunar er gefið samhliða lenacapavíri, einkum við notkun til lengri tíma. Íhuga skal notkun annarra barkstera.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Lovastatín Simvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Hefja skal lovastatín og simvastatín meðferð með lögsta upphafsskammti og stilla skammta vandlega samhliða eftirliti með öryggi (t.d vöðvakvilla).
Atorvastatín		Ekki er þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns.
Pitavastatín ^{c,e} (2 mg stakur skammtur; á sama tíma eða 3 dögum eftir gjöf lenacapavírs) (OATP hvarfefni)	Pitavastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun pitavastatíns og rósúvastatíns.
Rósúvastatín ^{c,e} (5 mg stakur skammtur) (BCRP og OATP hvarfefni)	Rósúvastatín: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Digoxín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni digoxíns getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	Rétt er að gæta varúðar og mælt er með því að fylgst sé með meðferðarþéttni digoxíns.
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólám ^{c,e} (2,5 mg stakur skammtur; til inntöku; gefinn á sama tíma) (CYP3A hvarfefni)	Mídazólám: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hýdroxýmídazólám ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Rétt er að gæta varúðar þegar mídazólám eða tríazólám eru gefin samhliða lenacapavíri.
Mídazólám ^{c,e} (2,5 mg stakur skammtur; til inntöku; gefinn 1 degi á eftir lenacapavíri) (CYP3A hvarfefni)	Mídazólám: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hýdroxýmídazólám ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með Yeytuo
Tríazólam	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni tríazólams getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	
SEGAVERNARLYF		
Segavarnarlyf til inntöku með beina verkun (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni segavarnarlyfs til inntöku með beina verkun getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	Vegna hugsanlegrar blæðingarhættu getur verið þörf á aðlögun skammta segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir segavarnarlyf til inntöku með beina verkun um notkun með meðalöflugum CYP3A og/eða P-gp hemlum.
SVEPPALYF		
Voríkónazól ^{a,b,h} (400 mg tvisvar á sólarhring/200 mg tvisvar á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun lenacapavírs.
Itrakónazól Ketókónazól	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni lenacapavírs getur hækkað þegar það er gefið samhliða itrakónazóli eða ketókónazóli.	
H2-VIÐTAKABLOKKAR		
Famótídín ^{a,b} (40 mg einu sinni á sólarhring, 2 klst. á undan lenacapavíri)	Famótídín: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun famótíðíns.
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU EÐA LANGVERKANDI GETNAÐARVARNARLYF		
Langverkandi getnaðarvarnarlyf: Medroxýprógesterón asetat Etonógestrel Noretisterón enantat	Fyrirliggjandi gögn benda ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu langverkandi getnaðarvarnarlyfja.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun getnaðarvarnarlyfja til inntöku eða langverkandi getnaðarvarnarlyfja.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku: Etinýlestradíól Prógéstín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	
HORMÓN NOTUÐ VIÐ KYNLEIÐRÉTTINGU		
Estradíól Testósterón	Fyrirliggjandi gögn benda ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu estradíóls og testósteróns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þessara hormóna við kynleiðréttingu.
And-andrógen Prógestógen	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	

a Fastandi.

b Þessi rannsókn var gerð með því að gefa lenacapavír 300 mg stakan skammt til inntöku.

c Eftir máltíð.

d Þessi andretróveirulyf eru nemar fyrir ensím/ferjur sem vísað er til og á ekki að gefa samhliða lenacapavíri við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.

- e Rannsóknin var gerð með því að gefa lenacapavír 600 mg stakan skammt á eftir hleðsluskammti með 600 mg tvisvar á sólarhring í 2 daga, stakir 600 mg skammtar af lenacapavíri voru gefnir til inntöku með hverju lyfi sem var gefið samhliða.
- f Tenófóvír alafenamíð umbreytist í tenófóvír *in vivo*.
- g Aðal virka umbrotsefni mídazólams.
- h Rannsóknin var gerð með því að gefa voríkónazól 400 mg hleðsluskammt tvisvar á sólarhring í einn dag og síðan 200 mg viðhaldsskammt tvisvar á sólarhring.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Einstaklingar sem geta orðið þungaðir

Ráðleggja skal einstaklingum sem geta orðið þungaðir um langverkandi eiginleika lenacapavírs inndælingar.

Ef einstaklingur hyggst verða þungaður skal ræða ávinning og áhættu sem felst í því að hefja eða halda áfram meðferð með Yeytuo á meðgöngu.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (130 fæðingar) liggja fyrir um notkun lenacapavírs hjá þunguðum konum. Tíðni aukaverkana á meðgöngu hjá þátttakendum sem fengu Yeytuo er svipuð og tíðni sem hefur verið tilkynnt.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun Yeytuo á meðgöngu ef áætlaður ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Lenacapavír finnst í brjóstamjólk. Lenacapavír fannst í litlu magni hjá ungbörnum á brjósti hjá einstaklingum sem urðu þungaðir á meðan þeir fengu Yeytuo (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif lenacapavírs hjá ungbörnum/börnum.

Íhuga má notkun Yeytuo við brjóstagjöf ef áætlaður ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lenacapavírs á frjósemi karla eða kvenna. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að lenacapavír hafi áhrif á frjósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gert er ráð fyrir að Yeytuo hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til að aka og stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar í rannsóknum PURPOSE 1 og PURPOSE 2 voru viðbrögð á stungustað (71% og 85%, í sömu röð).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni ^a	Aukaverkun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	viðbrögð á stungustað ^b

- a Tíðni byggð á öllum aukaverkunum í rannsóknum PURPOSE 1 og PURPOSE 2 (sjá kafla 5.1) sem rannsakandi taldi tengjast lenacapavíri (eða lyfjagjöfni).
- b Þar með talið hnúður á stungustað, verkur, hersli, roði, bólga, kláði, mar, hitatilfinning, litabreyting, bjúgur, sár, margúll, blæðing og óþægindi.

Lýsing á aukaverkunum tengdum inndælingu

Staðbundin viðbrögð á stungustað

PURPOSE 1

Í PURPOSE 1 rannsókninni fengu 71% þátttakenda sem fengu lenacapavír staðbundin viðbrögð á stungustað, samanborið við 38% þátttakenda sem fengu lyfleysu (og emtricitabín/tenófóvír alafenamíð [FTC/TAF] eða emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat [FTC/TDF]). Flestir þátttakendur sem fengu lenacapavír voru með væg (stig 1, 50%) eða miðlungi alvarleg (stig 2, 21%) staðbundin viðbrögð á stungustað. Tilkynnt var um staðbundin viðbrögð á stungustað á stigi 3 hjá 4 (0,2%) þátttakendum, meðal annars sár og hnúð. Notkun lenacapavírs var hætt vegna staðbundinna viðbragða á stungustað hjá 4 (0,2%) þátttakendum.

Hnúðar: Tilkynnt var um hnúð á stungustað hjá 66% þátttakenda sem fengu lenacapavír og gengu til baka hægar en önnur staðbundin viðbrögð á stungustað. Miðgildi tímalengdar hnúða var 274 (180, 407) dagar. Af hnúðum á stungustað sem tengdust inndælingu lenacapavírs á degi 1 höfðu 70% gengið til baka innan 276 daga að miðgildi.

Aðrar staðbundnar aukaverkanir á stungustað: Aðrar staðbundnar aukaverkanir á stungustað sem var tilkynnt um hjá fleirum en 2% þátttakenda sem fengu lenacapavír voru verkur (34%), bólga (5%), hersli (4%) og kláði (3%). Miðgildi tímalengdar staðbundinna aukaverkana á stungustað, fyrir utan hnúta og hersli, var 9 (4 til 30) dagar.

PURPOSE 2

Í PURPOSE 2 rannsókninni fengu 85% þátttakenda sem fengu lenacapavír staðbundin viðbrögð á stungustað, samanborið við 70% þátttakenda sem fengu lyfleysu (og FTC/TAF). Flestir þátttakendur voru með væg (stig 1, 66%) eða miðlungi alvarleg (stig 2, 18%) staðbundin viðbrögð á stungustað. Tilkynnt var um staðbundin viðbrögð á stungustað á stigi 3 hjá 14 (0,6%) þátttakendum, þar með talið sár, verkur, roði, bjúgur og húðbólga. Notkun lenacapavírs var hætt vegna staðbundinna viðbragða á stungustað hjá 26 (1,2%) þátttakendum.

Hnúðar: Tilkynnt var um hnúð á stungustað hjá 65% þátttakenda og gengu til baka hægar en önnur staðbundin viðbrögð á stungustað. Miðgildi tímalengdar hnúða var 239 (163, 362) dagar. Af hnúðum á stungustað sem tengdust inndælingu lenacapavírs á degi 1 höfðu 70% gengið til baka innan 269 daga að miðgildi.

Aðrar staðbundnar aukaverkanir á stungustað: Aðrar staðbundnar aukaverkanir á stungustað sem var tilkynnt um hjá fleirum en 2% þátttakenda sem fengu lenacapavír voru verkur (58%), roði (18%), hersli (16%), bólga (7%), kláði (4%), mar (3%) og hitatilfinning (2%). Miðgildi tímalengdar staðbundinna aukaverkana á stungustað, fyrir utan hnúta og hersli, var 4 (2 til 8) dagar.

Börn

Öryggi lenacapavírs var metið hjá 59 unglingum á aldrinum 16 til < 18 ára sem vógu ≥ 35 kg í rannsóknunum PURPOSE 1 og PURPOSE 2. Aukaverkanirnar hjá unglingum voru í samræmi við þær sem komu fram hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með einstaklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmtnun Yeytuo felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi einstaklingsins. Þar sem próteinbinding lenacapavírs er mikil er ekki líklegt að skilun fjarlægi það að nokkru magni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjaflokkur: Veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AX31

Verkunarháttur

Lenacapavír er sértækur hemill á virkni veiruhjúps HIV-1 á mörgum stigum (multistage) og binst beint við snertiflötinn á milli undireininga veiruhjúpspróteins (CA). Lenacapavír hamlar HIV-1 eftirmyndun með því að trufla mörg mikilvæg stig í lífsferli veiru, meðal annars veiruhjúpsmiðlaða upptöku kjarna á forveiru DNA fyrir HIV-1 (með því að blokka kjarnainnflutningsprótein frá því að bindast veiruhjúp), samsetningu og losun veiru (með því að trufla virkni Gag/Gag-Pol, draga þannig úr framleiðslu undireininga veiruhjúpspróteins) og myndun veiruhjúpskjarna (með því að trufla hraða tenginga veiruhjúpsundireininga sem leiðir til vansköpunar veiruhjúps).

Veirueyðandi virkni og sértæki *in vitro*

Veirueyðandi virkni lenacapavírs gegn HIV-1 stofnum í klínísku umhverfi og á rannsóknarstofu var metin í eitilímfrumulínum, einkjarna blóðfrumum (PBMC), einkyrningum/stórátfrumum og CD4+ T-eitilfrumum. Gildi EC₅₀ og sértæki (CC₅₀/EC₅₀) voru á bilinu frá 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000, í sömu röð, fyrir villigerð (WT) HIV-1 veiru. Próteinleiðrétt EC₉₅ fyrir lenacapavír var 4 nM (3,87 ng á hvern ml) hjá MT-4 T-frumulínu fyrir villigerð HIV-1 veiru.

Lenacapavír sýndi veirueyðandi verkun í frumurækt gegn öllum HIV-1 flokkum (M, N, O), þar á meðal undirtegundunum A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavír hafði 15- til 25-falt minni virkni gegn HIV-2 stofnum samanborið við HIV-1.

Ónæmi

Í frumurækt

HIV-1 afbrigði með minnkað næmi fyrir lenacapavíri voru valin úr frumurækt. Við ónæmisval *in vitro* með lenacapavíri komu fram 7 stökkbreytingar í veiruhjúpspróteini: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N einar sér eða í þöruðum samsetningum. Svipgerðarnæmi fyrir lenacapavíri var lækkað 4- til > 3.226-falt, miðað við villigerð veiru.

Í klínískum rannsóknum

Fram komu tvær tilfella sýkingar (sýkingar sem komu fram eftir upphaf notkunar lenacapavírs til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu HIV-1) meðal sjúklinga í hópnum sem fékk lenacapavír í PURPOSE 1 rannsókninni. Báðar sýkingarnar komu fram eftir frumgreininguna. Greining arfgerðar veiru hjá einum þátttakenda sýndi engar útskiptingar í veiruhjúp tengdar ónæmi fyrir lenacapavíri hjá þessum þátttakenda. Hinn þátttakandinn var með veiruálag sem nægði ekki til að greina arfgerð.

Fram komu 3 tilfella sýkingar meðal sjúklinga í hópnum sem fékk lenacapavír í PURPOSE 2 rannsókninni. Ein sýkingin kom fram eftir frumgreininguna. Útskiptingar tengdar ónæmi fyrir lenacapavíri fundust í veirum hjá 3 þátttakendum, tveir þeirra með N74D og einn með Q67H/K70R.

Víxlónæmi

Veirueyðandi verkun lenacapavírs *in vitro* var ákvörðuð miðað við breitt svið stökkbrigða sem beinast að setmiðuðum stökkbrigðum HIV-1 og HIV-1 stofnum úr sjúklingum sem voru ónæmir fyrir 4 helstu flokkum retróveirulyfja (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; n = 58), og einnig veirum sem eru ónæmar fyrir þroskunarhemlum (maturation inhibitors) (n = 32) og fyrir veirum sem eru ónæmar fyrir flokkum inngönguhemla (entry inhibitors, EI) (fostemsavír, íbalízúmab, maraviroc og enfuvirtíð; n = 42). Þessar upplýsingar bentu til þess að lenacapavír héldi áfram fullri verkun gegn öllum prófuðum afbrigðum og sýndi þar með ónæmi sem skaraðist ekki. Auk þess hafði náttúruleg Gag fjölbreytni ekki áhrif á veirueyðandi verkun lenacapavírs á stofna sem fundust hjá sjúklingum.

Áhrif á hjartarafrit

Í ítarlegri rannsókn á QT/QTc með samhliða sniði (parallel-design thorough QT/QTc study) hafði lenacapavír engin klínískt mikilvæg áhrif á QTcF bil. Við útsetningu fyrir lenacapavíri sem er hærri en meðferðarútsetning (16-falt hærri en útsetning við meðferð með lenacapavíri), var spáð meðaltals (efra 90% öryggisbil) hækkun QTcF bils 2,6 (4,8) msek. og engin tengsl ($p = 0,36$) sáust á milli plasmabættni lenacapavírs sem kom fram og breytinga á QTcF.

Klínískar upplýsingar

Öryggi og verkun lenacapavírs til að fyrirbyggja HIV-1 smit var metið í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölþjóða rannsóknum með virkum samanburði (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Rannsóknin var gerð hjá kynferðislega virkum sískeynja konum. Þátttakendum var slembiraðað til að fá lenacapavír samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun (sjá töflu 1, kafla 4.2; n = 2.134), einu sinni á sólarhring FTC/TAF (n = 2.136) eða einu sinni á sólarhring FTC/TDF (n = 1.068) í hlutfallinu 2:2:1.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 21 ár (á bilinu 16-26) og 99,9% voru svartir. Eiginleikar slembiraðaðra einstaklinga í upphafi voru svipaðir og hjá skimuðu þýði.

Sýnt var fram á verkun lenacapavírs með því að bera saman tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk lenacapavír og tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk FTC/TDF. Tilfella HIV-1 sýkingar sáust ekki hjá neinum (0%) af þátttakendum í hópnum sem fékk lenacapavír samanborið við 16 (1,5%) þátttakendur í hópnum sem fékk FTC/TDF. Lenacapavír sýndi fram á yfirburði með 100% minnkun hættu á HIV-1 smiti fram yfir FTC/TDF (tafla 4).

Tafla 4: Heildarniðurstöður HIV-1 sýkinga í PURPOSE 1

	Lenacapavír n = 2.134	FTC/TDF n = 1.068	Tíðnihlutfall (95% CI)
Mannár	1.939	949	-
HIV-1 sýkingar (tíðni á hver 100 mannár)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavír/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = öryggisbil

PURPOSE 2

Rannsóknin var gerð hjá kynferðislega virkum sískynja körlum, transkynja konum, transkynja körlum og kynsegin einstaklingum. Þátttakendum var slembiraðað til að fá lenacapavír samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun (sjá töflu 1, kafla 4.2; (n = 2.179) eða einu sinni á sólarhring FTC/TDF (n = 1.086) í hlutfallinu 2:1.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 29 ár (á bilinu 17-74); 33% voru hvítir; 27% voru svartir, 13% voru asískir; 63% voru af spænskum/latnesk-amerískum uppruna; 22% skilgreindu sig transkynja (transkynja konur, transkynja karlar og kynsegin einstaklingar) og 1% voru eldri en 65 ára. Eiginleikar slembiraðaðra einstaklinga í upphafi voru svipaðir og hjá skimuðu þýði.

Sýnt var fram á verkun lenacapavírs með því að bera saman tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk lenacapavír og tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk FTC/TDF. Tilfella HIV-1 sýkingar sáust hjá 2 (0,1%) þátttakendum í hópnum sem fékk lenacapavír samanborið við 9 (0,8%) þátttakendur í hópnum sem fékk FTC/TDF. Lenacapavír sýndi fram á yfirburði með 89% lækkun fram yfir FTC/TDF (tafla 5). HIV-1 sýkingar hjá tveimur þátttakendum sem fengu lenacapavír greindust með hefðbundnu HIV sermisprófi.

Tafla 5: Heildarniðurstöður HIV-1 sýkinga í PURPOSE 2

	Lenacapavír n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Tíðnihlutfall (95% CI)
Mannár	1.938	967	-
HIV-1 sýkingar (tíðni á hver 100 mannár)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavír/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = öryggisbil

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á lenacapavíri hjá einum eða fleiri undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar við HIV-1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf**Frásog****Gjöf undir húð**

Nýting eftir inntöku lenacapavírs í kjölfar gjafar undir húð var 91% byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Gjöf lenacapavírs undir húð myndar forðaverkun þar sem lenacapavír er losað smám saman frá stungustað, með hámarkspéttni í plasma 84 dögum eftir skammtagjöf.

Gjöf til inntöku

Lenacapavír frásogast eftir inntöku með hámarkspéttni í plasma u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf lenacapavírs. Nýting eftir inntöku lenacapavírs er lág byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa (u.þ.b. 4 til 7%). Lenacapavír er hvarfefni P-gp.

AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ fyrir lenacapavír voru sambærileg eftir fitusnaða (~400 kcal, 25% fita) eða fituríka (~1.000 kcal, 50% fita) máltíð miðað við fastandi. Lenacapavír til inntöku má gefa án tillits til matar.

Lyfjahvarfabreytur

Áætlaðar lyfjahvarfabreytur þýðis fyrir lenacapavír eftir gjöf til inntöku og undir húð hjá fullorðnum og unglingum (sem vega að minnsta kosti 35 kg) eru sýndar í töflu 6. Svipuð útsetning náðist þegar lenacapavír var gefið undir húð í kvið eða læri.

Tafla 6: Lyfjahvarfabreytur lenacapavírs í kjölfar gjafar til inntöku og undir húð hjá fullorðnum og unglingum sem fengu Yeytuo

Meðaltal breytu (%CV) ^{a,b}	Dagur 1 til loka viku 26	Við jafnvægi
AUC _{tau} (klst.·ng/ml)	188.112 (41,0)	257.332 (38,7)
$C_{\max}$ (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
$C_{\text{lággildi}}$ (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = breytileikastuðull

a Hermd útsetning með því nota þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

b Meðalplasmaþéttni lenacapavírs náði hömlunarhlutfalli 4 (IQ4 (inhibitory quotient 4); 4-falt hærri en 95% virk þéttni *in vitro* leiðrétt fyrir prótein) í tengslum við markverða veiruhamlandi verkun á degi 2 fyrir tilætlaðan upphafsskammt og hélst yfir IQ4 á 26 vikna skammtatímabilinu.

Dreifing

Dreifingarrúmmál lenacapavírs við jafnvægi var 1.657 lítrar byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Próteinbinding lenacapavírs í plasma er mikil (99,8%).

Umbrot

Eftir stakan skammt í bláæð af geislamerktu lenacapavíri hjá heilbrigðum einstaklingum var 76% af heildargeislavirkninni endurheimt í saur og < 1% í þvagi. óbreytt lenacapavír var stærsti hlutinn í plasma (69%) og saur (33%). Efnaskipti skiptu minna máli í útskilnaði lenacapavírs. Lenacapavír umbrotnaði með oxun, N-afalkýlun, vetnistengingu, amíð vatnsrofi, glúkúróníðsamtengingu, hexósa samtengingu, pentósa samtengingu og glútatíón samtengingu; aðallega fyrir tilstilli CYP3A og UGT1A1. Ekkert eitt umbrotsefni í blóðrás var > 10% af lyfjatengdri útsetningu í plasma.

Brotthvarf

Miðgildi helmingunartíma eftir inntöku og eftir gjöf undir húð var á bilinu frá 10 til 12 dagar og 8 til 12 vikur, í sömu röð. Áltæk úthreinsun lenacapavírs var 3,4 l/klst. byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf lenacapavírs eftir einn skammt til inntöku eru ólínuleg og minni en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 50 til 1.800 mg.

Lyfjahvörf lenacapavírs eftir einn skammt undir húð (309 mg/ml) eru í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 309 til 927 mg.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, kynvitund, kynþáttur, þjóðerni og þyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með gögn úr rannsóknum hjá fullorðnum, þar á meðal takmörkuðum fjölda aldraðra þátttakenda ($n = 19$; ≥ 65 til 78 ára), og unglingum sem vega að minnsta kosti 35 kg kom ekki fram neinn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir lenacapavíri vegna aldurs, úthlutaðs kyns við fæðingu, kynvitundar, kynþáttar, þjóðernis eða þyngdar.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 300 mg skammt af lenacapavíri til inntöku voru metin í sérstakri 1. stigs rannsókn hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Meðalútsetning fyrir lenacapavíri (í heild og óbundið) var 1,47- til 2,84-falt og 2,61- til 5,03-falt hærri fyrir AUC_{inf} og C_{max} , í sömu röð, hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Hins vegar er þessi hækkun ekki talin klínískt mikilvæg byggt á útsetningu-svörun fyrir lenacapavíri. Lyfjahvörf lenacapavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 300 mg skammt af lenacapavíri til inntöku voru metin í sérstakri rannsókn hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 15 og < 30 ml/mínútu). Lenacapavír útsetning var aukin (84% fyrir AUC_{inf} og 162% fyrir C_{max}) hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi; hins vegar var aukningin ekki talin klínískt mikilvæg. Lyfjahvörf lenacapavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. þeim sem eru í skilun (sjá kafla 4.2). Þar sem próteinbinding lenacapavírs er u.þ.b. 99,8% er ekki búist við því að skilun breyti útsetningu fyrir lenacapavíri.

Meðganga

Engar klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir lenacapavíri sást á meðgöngu og eftir fæðingu samanborið við útsetningu fyrir lenacapavíri hjá þátttakendum sem voru ekki þungaðir.

Brjóstagjöf

Miðgildi hlutfalls (Q1, Q3) þétni lenacapavírs í brjóstamjólk og í plasma móður hjá þátttakendum ($n = 102$ samsvarandi pör) sem fengu Yeytuo var 0,52 (0,38; 0,77). Miðgildi (Q1, Q3) plasmaþétni ungbarna ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) samanborið við miðgildi (Q1, Q3) samsvarandi plasmaþétni mæðra ($n = 96$) sem nam 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Miðgildi (Q1, Q3) hlutfall lenacapavírs í plasma á milli ungbarns og móður hjá ungbörnum ($n = 98$ samsvarandi pör) sem voru á brjósti hjá þátttakendum sem fengu Yeytuo var 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Lenacapavír reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningaskemmdum í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Lenacapavír var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á rasH2 erfðabreyttum músum í skömmtum allt að 300 mg/kg/skammt einu sinni á 13 vikna fresti, sem olli útsetningu sem nam u.þ.b. 88 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn.

Í tveggja ára krabbameinsrannsókn hjá rottum komu fram ný lyfjatengd sarkmein undir húð af völdum lenacapavír meðferðar í tengslum við bandvefsmyndun og bólgu á stungustöðum hjá dýrum sem fengu 927 mg/kg/skammt einu sinni á 13 vikna fresti. Sarkmein kom fram hjá 11/110 dýrum við stóra skammta þar sem hvert dýr fékk lyfið í allt að 16 stungustaði – sem samsvarar tíðni sem nemur $< 1\%$

af heildarfjölda stungustaða hjá öllum dýrum við stóra skammta. Erfitt er að ákvarða þéttni lyfs á stungustað forðalyfs en 927 mg/kg skammturinn samsvarar altækt 44-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Við magn sem ekki hefur greinanleg óæskileg áhrif (no-observed-adverse-effect level (NOAEL)) samsvarar 309 mg/kg/skammtur til 25-faldrar útsetningar hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Rottur hafa tilhneigingu til sarkmeinsmyndunar á stungustað undir húð en ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi þess að höfðu tilliti til langvarandi forðaverkunar lyfsins hjá mönnum. Æxlismyndun tengdist ekki altækri útsetningu fyrir lenacapavíri við neina skammta.

Hjá afkvæmum kvenkyns rotta og kanína sem voru meðhöndlaðar með lenacapavíri á meðgöngu komu engin marktæk eiturvekunaráhrif fram að því er varðar endapunkta þroskunar.

Hjá rottum komu engin áhrif lenacapavírs fram á frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum við allt að 9-falda (karldýr) og 6-falda (kvendýr) útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Hjá rottum komu engin áhrif fram á þroska fósturvísis/fósturs við allt að 20-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn og hjá kanínum við allt að 159-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Allt að 6-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn hafði engin áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Makrógól (E1521)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár

Þegar lausnin hefur verið dregin í sprauturnar á að nota þær strax, frá örverufræðilegu sjónarmiði. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klukkustundir við 25 °C utan umbúða.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslupól á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegri ytri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yeytuo stungulyf er fánlegt í tveimur mismunandi settum.

Inndælingarsettið með nál til að draga lyfið upp inniheldur:

- 2 glær hettuglös, sem hvort inniheldur 1,5 ml af stungulyfi, lausn. Hettuglösin eru innsigluð með tappa úr teygjanlegu (elastomeric) bútýlgúmmíi og álinnsigli með smelluloki;
- 2 nálar til að draga lyfið upp (18-G, 40 mm), 2 einnota sprautur og 2 öryggisnálar fyrir inndælingu undir húð (22-G, 13 mm).

Inndælingarsettið með öryggisnál til að draga lyfið upp inniheldur:

- 2 glær hettuglös, sem hvort inniheldur 1,5 ml af stungulyfi, lausn. Hettuglösin eru innsigluð með tappa úr teygjanlegu (elastomeric) bútýlgúmmí og álinnsigli með smelluloki;
- 2 öryggisnálar til að draga lyfið upp (18-G, 40 mm), 2 einnota sprautur og 2 öryggisnálar fyrir inndælingu undir húð (22-G, 13 mm).

Inndælingarsettið með nál til að draga lyfið upp inniheldur nálar til að draga lyfið upp sem eru afhentar með eða án öryggishlífar. Hvort öryggishlíf er til staðar eða ekki breytir því ekki hvernig Yeytuo inndælingin er undirbúin.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Viðhafið smitgát. Skoðið lausnina í hettuglösunum með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Yeytuo stungulyf er gul til brún lausn. Ekki má nota Yeytuo stungulyf ef lausnin er mislituð eða ef hún inniheldur agnir. Þegar lausnin hefur verið dregin úr hettuglösunum á að gefa inndælinguna undir húð eins fljótt og unnt er.

Hlutirnir í inndælingarsettinu eru eingöngu einnota. 18-G nálin er eingöngu til að draga lyfið upp. Tvær 1,5 ml inndælingar eru nauðsynlegar til að gefa allan skammtinn.

Heildarleiðbeiningar um notkun og meðhöndlun Yeytuo stungulyfs er að finna á fylgiseðlinum (sjá Leiðbeiningar um notkun).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. ágúst 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Yeytuo 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 300 mg af lenacapavíri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Drapplituð, hylkisлага, filmuhúðuð tafla 10 mm x 21 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hlið töflunnar og „62L“ á hinna hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yeytuo tafla er ætluð til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (pre-exposure prophylaxis (PrEP)) samhliða öruggu kynlífi til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu sem smitast með kynlífi hjá fullorðnum og unglingum sem eru í aukinni hættu á að fá HIV-1, sem vega að minnsta kosti 35 kg, með:

- gjöf hleðsluskammts til inntöku
- brúun bils með lyfi til inntöku

(sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af fyrirbyggjandi meðferð við HIV skal ávísar Yeytuo.

Skima verður alla einstaklinga fyrir HIV-1 áður en meðferð með lenacapavíri er hafin og auk þess eins og er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Samþætt mótefnavaka-/mótefnapróf og HIV-RNA próf skulu vera neikvæð. Þeim sem ávísar lyfinu er ráðlagt að gera bæði prófin, jafnvel þótt niðurstöður HIV-RNA prófs verði ekki tiltækar fyrr en eftir að meðferð með lenacapavíri er hafin. Ef ekki liggur fyrir prófunaráætlun fyrir bæði prófin skal fylgja leiðbeiningum á hverjum stað.

Áður en meðferð með Yeytuo er hafin skulu heilbrigðisstarfsmenn bera kennsl á einstaklinga þar sem nauðsynleg upphafsmeðferð og skammtaáætlun á 6 mánaða fresti fyrir viðhaldsmeðferð er viðeigandi og ráðleggja einstaklingunum um mikilvægi þess að fylgja áætlun um læknisheimsóknir fyrir skömmtun (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Skammtaáætlun hjá fullorðnum og unglingum sem vega að minnsta kosti 35 kg samanstendur af nauðsynlegum upphafsskammti (inndælingar undir húð og töflur til inntöku) (tafla 1), sem fylgt er eftir einu sinni á 6 mánaða fresti með skammti í viðhaldsmeðferð (inndælingar undir húð).

Upphaf meðferðar

Á degi 1 er nauðsynlegur skammtur 927 mg af lenacapavíri gefið með inndælingu undir húð og 600 mg til inntöku. Á degi 2 er nauðsynlegur skammtur 600 mg til inntöku.

Tafla 1: Skammtaáætlun í upphafi lenacapavír meðferðar

Tími	
Skammtur af lenacapavíri: upphaf meðferðar^a	
Dagur 1	927 mg inndæling undir húð (2 x 1,5 ml inndælingar ^b) 600 mg til inntöku (2 x 300 mg töflur)
Dagur 2	600 mg til inntöku (2 x 300 mg töflur)

a Heildarskammtaáætlunin í upphafi, sem samanstendur af inndælingum undir húð og töflum til inntöku, er nauðsynleg; eingöngu hefur verið sýnt fram á verkun lenacapavírs með þessari skammtaáætlun.

b Tvær inndælingar, þar sem síðari inndælingin er að minnsta kosti 5 sentimetrum frá fyrri inndælingunni (sjá Lyfjagjöf í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Yeytuo stungulyf, lausn).

Upphafsskammtur sem gleymist

Ef upphafsskammtur til inntöku (600 mg) á degi 1 eða degi 2 gleymist, á að taka hann eins fljótt og hægt er. Skammta fyrir dag 1 og dag 2 á ekki að taka sama dag.

Fyrirséð seinkun inndælinga

Í viðhaldsmeðferð, ef fyrirséð er að áætlaðri 6-mánaðarlegri inndælingu seinkar um meira en 2 vikur, má til bráðabirgða nota lenacapavír töflur til að brúa bilið til bráðabirgða með lyfi til inntöku (í allt að 6 mánuði ef þarf), þar til inndælingar hefjast á ný. Ef brúa á bilið með lyfi til inntöku skal byrja á því innan 26 til 28 vikna frá síðustu inndælingu. Skammtaáætlunin er 300 mg (1 tafla) til inntöku einu sinni á 7 daga fresti. Hefja skal aftur inndælingar samkvæmt áætlun innan 7 daga frá síðasta skammti til inntöku.

Uppköst

Ef einstaklingur kastar upp innan 3 klst. frá því að skammtur af lenacapavíri er tekinn inn á hann að taka inn annan skammt. Ef einstaklingur kastar upp meira en 3 klst. eftir að skammtur af lenacapavíri er tekinn inn þarf ekki að taka inn annan skammt af lenacapavíri og halda skal skipulagðri skammtaáætlun áfram.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lenacapavírs hjá einstaklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] $\geq$ 15 ml/mín.). Lenacapavír hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCl < 15 ml/mín. eða sem eru í sísíkilun) (sjá kafla 5.2), þess vegna skal gæta varúðar við notkun lenacapavírs hjá þessum einstaklingum.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun lenacapavírs hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Lenacapavír hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2), þess vegna skal gæta varúðar við notkun lenacapavírs hjá þessum einstaklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun lenacapavírs hjá börnum og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lenacapavír töflur eru til inntöku með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ekki skal tryggja eða mylja filmuhúðuðu töfluna vegna þess að áhrif þess á frásog lenacapavírs hafa ekki verið rannsökuð. Ef einstaklingar geta ekki kyngt töflunni í heilu lagi má skipta henni í helminga og taka báða helmingana hvorn á eftir öðrum til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn í einu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hjá einstaklingum með óþekkta HIV-1 stöðu (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjum, svo sem:

- lyfjum gegn mýkóbakteríum: rifampicín
 - krampastillandi lyfjum: karbamazepín, fenýtóín
 - jurtalyfjum: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áætlun um fyrirbyggjandi meðferð

Yeytuo skal eingöngu nota til að fyrirbyggja HIV-1 smit hjá einstaklingum með staðfesta neikvæða HIV stöðu. Staðfesta skal neikvæða HIV-1 stöðu fyrir upphaf meðferðar með lenacapavíri og auk þess eins og er klínískt viðgeigandi hjá einstaklingum sem fá lenacapavír.

Ef grunur er um nýlega (< 1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1 eða ef klínísk einkenni sem benda til bráðrar HIV-1 sýkingar eru fyrir hendi, skal staðfesta HIV-1 stöðuna á ný.

Nota skal Yeytuo til að fyrirbyggja HIV-1 smit sem hluta af áætlun til að draga úr hættu á kynlífssmitun (sexually transmitted infections (STI)). Bera skal kennsl á einstaklinga þar sem nauðsynleg upphafsmeðferð og viðhaldsmeðferð á 6 mánaða fresti með inndælingu er viðeigandi. Ef nauðsynlegri upphafsmeðferð og skammtaáætlun í viðhaldsmeðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.2) getur það leitt til HIV-1 smits. Veita skal einstaklingum ráðgjöf og stuðning til að fylgja áætlun um lyfjagjöf lenacapavírs, um notkun annarra úrræða til að koma í veg fyrir kynlífssmitun og um mikilvægi þess að prófa fyrir HIV-1 og öðrum kynlífssmitunum.

Meðalþéttni lenacapavírs í plasma í tengslum við marktæka veirueyðandi verkun var náð á degi 2 í nauðsynlegri skömmtun í upphafi meðferðar og var viðhaldið allt 26 vikna skammtatímabilið (sjá kafla 5.2). Nákvæmur tími frá upphafi meðferðar með lenacapavíri til fyrirbyggjandi meðferðar gegn HIV-1 fyrir útsetningu, þar til hámarksvernd gegn HIV-1 sýkingu næst er ekki þekktur.

Hætta á ónæmi

Verið getur að lenacapavír verki ekki alltaf til að koma í veg fyrir HIV-1 smit (sjá kafla 5.1). Hætta er á myndun ónæmis fyrir lenacapavíri ef einstaklingur verður HIV-1 smitaður annað hvort áður eða á meðan hann fær Yeytuo, eða eftir að notkun Yeytuo er hætt. Til þess að lágmarka þessa hættu er mikilvægt að staðfesta neikvæða HIV-1 stöðu fyrir hverja síðari inndælingu og auk þess eins og er klínískt viðeigandi. Yeytuo eitt og sér felur ekki í sér fulla áætlun til meðferðar við HIV-1 og fram hafa komið stökkbreytingar hjá sumum einstaklingum með ógreint HIV-1 smit sem fengu eingöngu Yeytuo. Einstaklingar með staðfest HIV-1 verða tafarlaust að hefja heildstæða HIV-1 meðferð til þess að draga úr hættu á myndun ónæmis.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Samhliða gjöf með lyfjum sem eru í meðallagi öflugir CYP3A og P-gp virkjar, er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf með lyfjum sem saman eru öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlar (þ.e. allir 3 efnaskiptaferlar) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf lenacapavírs

Lenacapavír er hvarfefni CYP3A, P-gp og UGT1A1. Öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjar geta lækkað umtalsvert plasmabéttni lenacapavírs en það getur valdið minni meðferðaráhrifum lenacapavírs. Ekki skal gefa lenacapavír samhliða öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 virkjum (sjá kafla 4.3). Meðalöflugir CYP3A og P-gp virkjar geta lækkað plasmabéttni lenacapavírs. Samhliða gjöf lenacapavírs með meðalöflugum CYP3A og P-gp virkjum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Öflugir CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlar saman (þ.e. allir 3 efnaskiptaferlar) geta aukið umtalsvert plasmabéttni lenacapavírs, þess vegna er samhliða gjöf ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Öflugir CYP3A4 hemlar einir sér eða öflugir CYP3A4 og P-gp hemlar saman valda ekki klínískt mikilvægri aukningu á útsetningu fyrir lenacapavíri.

Áhrif lenacapavírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lenacapavír er í meðallagi öflugur CYP3A og P-gp hemill. Gæta skal varúðar ef lenacapavír er gefið samhliða næmu CYP3A og/eða P-gp hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul. Lenacapavír er ekki klínískt mikilvægur hemill BCRP og hamlar ekki OATP.

Klínískar upplýsingar um lyfjamilliverkanir þar sem lenacapavír verður fyrir áhrifum eru úr rannsóknum með lenacapavír til inntöku. Klínískar upplýsingar um lyfjamilliverkanir fyrir lenacapavír til notkunar undir húð liggja ekki fyrir.

Tafla 2: Milliverkanir á milli Yeytuo og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með lenacapavíri
LYF GEGN MÝKÓBAKTERÍUM		
Rifampicín ^{a,b} (600 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A virkir, og P-gp og UGT virkir)	Lenacapavír: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
Rifabútín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. Samhliða gjöf rifabútíns eða rifapentíns getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með lenacapavíri
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. Samhliða gjöf karbamazepíns, oxkarbazepíns, fenóbarbítals eða fenýtóíns með lenacapavíri getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
Oxkarbazepín Fenóbarbítal		Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Íhuga skal notkun annarra krampastillandi lyfja.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun ekki rannsökuð. Samhliða gjöf jóhannesarjurtar getur lækkað plasmabéttni lenacapavírs.	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
RETRÓVEIRULYF		
Atazanavír/kóbícístat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og UGT1A1 og P-gp hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Samhliða gjöf með lenacapavíri og öflugum CYP3A, P-gp og UGT1A1 hemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Efavírenz ^{b,c,d} (600 mg einu sinni á sólarhring) (meðalöflugur CYP3A virkir og P-gp virkir)	Lenacapavír: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Kóbícístat ^{b,c,d} (150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og P-gp hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun lenacapavírs.
Darunavír/kóbícístat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg einu sinni á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill og P-gp hemill og virkir)	Lenacapavír: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenófóvír alafenamíð ^{c,e} (25 mg) (P--gp hvarfefni)	Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenófóvír ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun tenófóvír alafenamíðs.
ERGÓT AFLEIÐUR		
Dihýdróergótamín Ergótamín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmabéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Rétt er að gæta varúðar þegar dihýdróergótamín eða ergótamín eru gefin samhliða lenacapavíri.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með lenacapavíri
FOSFÓDÍESTERASA-5 (PDE-5) HEMLAR		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni PDE-5 hemla getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Notkun PDE-5 hemla við lungnaslagæðarháþrýstingi: Samhliða gjöf með tadalafíli er ekki ráðlögð. Notkun PDE-5 hemla við risvandamáli: Sildenafil: Upphafsskammtur með 25 mg er ráðlagður. Vardenafil: Ekki meira en 5 mg á 24 klukkustunda tímabili. Tadalafil: - Til notkunar eftir þörfum: ekki meira en 10 mg á 72 klst. fresti. - Til notkunar einu sinni á sólarhring: skammturinn má ekki vera meiri en 2,5 mg
BARKSTERAR (altæk notkun)		
Dexametasón Hýdrókortísón/kortísón	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni barkstera getur hækkað þegar þeir eru gefnir samhliða lenacapavíri. Plasmaþéttni lenacapavírs getur lækkað þegar það er gefið samhliða dexametasóni til altækrar notkunar.	Samhliða gjöf lenacapavírs með barksterum sem eru með útsetningu sem hækkar verulega fyrir tilstilli CYP3A hemla getur aukið hættu á Cushing's heilkenni og bælingu á starfsemi nýrnahettna. Hefja skal meðferð með lægsta upphafsskammti og stilla skammta vandlega samhliða eftirliti með öryggi. Rétt er að gæta varúðar þegar dexametasón til altækrar notkunar er gefið samhliða lenacapavíri, einkum við notkun til lengri tíma. Íhuga skal notkun annarra barkstera.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Lovastatín Simvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	Hefja skal lovastatín og simvastatín meðferð með lægsta upphafsskammti og stilla skammta vandlega samhliða eftirliti með öryggi (t.d vöðvakvilla).
Atorvastatín		Ekki er þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns.
Pitavastatín ^{C_e} (2 mg stakur skammtur; á sama tíma eða 3 dögum eftir gjöf lenacapavírs) (OATP hvarfefni)	Pitavastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun pitavastatíns og rósúvastatíns.
Rósúvastatín ^{C_e} (5 mg stakur skammtur) (BCRP og OATP hvarfefni)	Rósúvastatín: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með lenacapavíri
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Digoxín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni digoxíns getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	Rétt er að gæta varúðar og mælt er með því að fylgst sé með meðferðarþéttni digoxíns.
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólám ^{c,e} (2,5 mg stakur skammtur; til inntöku; gefinn á sama tíma) (CYP3A hvarfefni)	Mídazólám: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hýdroxýmídazólám ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Rétt er að gæta varúðar þegar mídazólám eða tríazólám eru gefin samhliða lenacapavíri.
Mídazólám ^{c,e} (2,5 mg stakur skammtur; til inntöku; gefinn 1 degi á eftir lenacapavíri) (CYP3A hvarfefni)	Mídazólám: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hýdroxýmídazólám ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Tríazólám	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni tríazóláms getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	
SEGAVERNARLYF		
Segavarnarlyf til inntöku með beina verkun (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni segavarnarlyfs til inntöku með beina verkun getur hækkað þegar það er gefið samhliða lenacapavíri.	Vegna hugsanlegrar blæðingarhættu getur verið þörf á aðlögun skammta segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir segavarnarlyf til inntöku með beina verkun um notkun með meðalöflugum CYP3A og/eða P-gp hemlum.
SVEPPALYF		
Voríkónazól ^{a,b,h} (400 mg tvisvar á sólarhring/200 mg tvisvar á sólarhring) (öflugur CYP3A hemill)	Lenacapavír: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun lenacapavírs.
Itrakónazól Ketókónazól	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni lenacapavírs getur hækkað þegar það er gefið samhliða itrakónazóli eða ketókónazóli.	
H2-VIÐTAKABLOKKAR		
Famótídín ^{a,b} (40 mg einu sinni á sólarhring, 2 klst. á undan lenacapavíri)	Famótídín: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun famótíðíns.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á þéttni. Meðalbreyting á AUC, C _{max} í prósentum	Ráðlegging varðandi samhliða gjöf með lenacapavíri
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU EÐA LANGVERKANDI GETNAÐARVARNARLYF		
Langverkandi getnaðarvarnarlyf: Medroxýprógesterón asetat Etonógestrel Noretisterón enantat	Fyrirliggjandi gögn benda ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu langverkandi getnaðarvarnarlyfja.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun getnaðarvarnarlyfja til inntöku eða langverkandi getnaðarvarnarlyfja.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku: Etinýlestradíól Prógéstín	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	
HORMÓN NOTUÐ VIÐ KYNLEIÐRÉTTINGU		
Estradíól Testósterón	Fyrirliggjandi gögn benda ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu estradíóls og testósteróns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þessara hormóna við kynleiðréttingu.
And-andrógen Prógéstógen	Milliverkun ekki rannsökuð. Plasmaþéttni þessara lyfja getur hækkað þegar þau eru gefin samhliða lenacapavíri.	

- a Fastandi.
- b Þessi rannsókn var gerð með því að gefa lenacapavír 300 mg stakan skammt til inntöku.
- c Eftir máltíð.
- d Þessi andretróveirulyf eru nemar fyrir ensím/ferjur sem vísað er til og á ekki að gefa samhliða lenacapavíri við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.
- e Rannsóknin var gerð með því að gefa lenacapavír 600 mg stakan skammt á eftir hleðsluskammti með 600 mg tvisvar á sólarhring í 2 daga, stakir 600 mg skammtar af lenacapavíri voru gefnir til inntöku með hverju lyfi sem var gefið samhliða.
- f Tenófóvír alafenamíð umbreytist í tenófóvír *in vivo*.
- g Aðal virka umbrotsefni mízadólams.
- h Rannsóknin var gerð með því að gefa voríkonazól 400 mg hleðsluskammt tvisvar á sólarhring í einn dag og síðan 200 mg viðhaldsskammt tvisvar á sólarhring.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Einstaklingar sem geta orðið þungaðir

Ef einstaklingur hyggst verða þungaður skal ræða ávinning og áhættu sem felst í því að hefja eða halda áfram meðferð með Yeytuo á meðgöngu.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (130 fæðingar) liggja fyrir um notkun lenacapavírs hjá þunguðum konum. Tíðni aukaverkana á meðgöngu hjá þátttakendum sem fengu Yeytuo er svipuð og tíðni sem hefur verið tilkynnt.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun Yeytuo á meðgöngu ef áætlaður ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Lenacapavír finnst í brjóstamjólk. Lenacapavír fannst í litlu magni hjá ungbörnum á brjósti hjá einstaklingum sem urðu þungaðir á meðan þeir fengu Yeytuo (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif lenacapavírs hjá ungbörnum/börnum.

Íhuga má notkun Yeytuo við brjóstagjöf ef áætlaður ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lenacapavírs á frjósemi karla eða kvenna. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að lenacapavír hafi áhrif á frjósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gert er ráð fyrir að Yeytuo hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til að aka og stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Engar aukaverkanir lenacapavírs til inntöku sáust hjá fullorðnum eða unglingum í PURPOSE 1 og PURPOSE 2 rannsóknunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með einstaklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana. Meðferð við ofskömmtnun Yeytuo felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi einstaklingsins. Þar sem próteinbinding lenacapavírs er mikil er ekki líklegt að skilun fjarlægi það að nokkru magni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjaflokkur: Veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AX31

Verkunarháttur

Lenacapavír er sértækur hemill á virkni veiruhjúps HIV-1 á mörgum stigum (multistage) og binst beint við snertiflötinn á milli undireininga veiruhjúpspróteins (CA). Lenacapavír hamlar HIV-1 eftirmyndun með því að trufla mörg mikilvæg stig í lífsferli veiru, meðal annars veiruhjúpsmiðlaða upptöku kjarna á forveiru DNA fyrir HIV-1 (með því að blokka kjarnainnflutningsprótein frá því að bindast veiruhjúp), samsetningu og losun veiru (með því að trufla virkni Gag/Gag-Pol, draga þannig úr framleiðslu undireininga veiruhjúpspróteins) og myndun veiruhjúpskjarna (með því að trufla hraða tenginga veiruhjúpsundireininga sem leiðir til vansköpunar veiruhjúps).

Veirueyðandi virkni og sértæki *in vitro*

Veirueyðandi virkni lenacapavírs gegn HIV-1 stofnum í klínísku umhverfi og á rannsóknarstofu var metin í eitilímfrumulínum, einkjarna blóðfrumum (PBMC), einkyrningum/stórátfrumum og CD4+ T-eitilfrumum. Gildi EC₅₀ og sértæki (CC₅₀/EC₅₀) voru á bilinu frá 30 til 190 pM og 140.000 til > 1.670.000, í sömu röð, fyrir villigerð (WT) HIV-1 veiru. Próteinleiðrétt EC₉₅ fyrir lenacapavír var 4 nM (3,87 ng á hvern ml) hjá MT-4 T-frumulínu fyrir villigerð HIV-1 veiru.

Lenacapavír sýndi veirueyðandi verkun í frumurækt gegn öllum HIV-1 flokkum (M, N, O), þar á meðal undirtegundunum A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavír hafði 15- til 25-falt minni virkni gegn HIV-2 stofnum samanborið við HIV-1.

Ónæmi

Í frumurækt

HIV-1 afbrigði með minnkað næmi fyrir lenacapavíri voru valin úr frumurækt. Við ónæmisval *in vitro* með lenacapavíri komu fram 7 stökkbreytingar í veiruhjúpspróteini: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N einar sér eða í pöruðum samsetningum. Svipgerðarnæmi fyrir lenacapavíri var lækkað 4- til > 3.226-falt, miðað við villigerð veiru.

Í klínískum rannsóknum

Fram komu tvær tilfella sýkingar (sýkingar sem komu fram eftir upphaf notkunar lenacapavírs til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu HIV-1) meðal sjúklinga í hópnum sem fékk lenacapavír í PURPOSE 1 rannsókninni. Báðar sýkingarnar komu fram eftir frumgreininguna. Greining arfgerðar veiru hjá einum þátttakanda sýndi engar útskiptingar í veiruhjúp tengdar ónæmi fyrir lenacapavíri hjá þessum þátttakanda. Hinn þátttakandinn var með veiruálag sem nægði ekki til að greina arfgerð.

Fram komu 3 tilfella sýkingar meðal sjúklinga í hópnum sem fékk lenacapavír í PURPOSE 2 rannsókninni. Ein sýkingin kom fram eftir frumgreininguna. Útskiptingar tengdar ónæmi fyrir lenacapavíri fundust í veirum hjá 3 þátttakendum, tveir þeirra með N74D og einn með Q67H/K70R.

Víxlónæmi

Veirueyðandi verkun lenacapavírs *in vitro* var ákvörðuð miðað við breitt svið stökkbrigða sem beinast að setmiðuðum stökkbrigðum HIV-1 og HIV-1 stofnum úr sjúklingum sem voru ónæmir fyrir 4 helstu flokkum retróveirulyfja (NRTI, NNRTI, INSTI og PI; $n = 58$), og einnig veirum sem eru ónæmar fyrir þroskunarhemlum (maturation inhibitors) ($n = 32$) og fyrir veirum sem eru ónæmar fyrir flokkum inngönguhemla (entry inhibitors, EI) (fostemsavír, ibalízúmab, maraviroc og enfuvirtíd; $n = 42$). Þessar upplýsingar bentu til þess að lenacapavír héldi áfram fullri verkun gegn öllum prófuðum afbrigðum og sýndi þar með ónæmi sem skaraðist ekki. Auk þess hafði náttúruleg Gag fjölbreytni ekki áhrif á veirueyðandi verkun lenacapavírs á stofna sem fundust hjá sjúklingum.

Áhrif á hjartarafrit

Í ítarlegri rannsókn á QT/QTc með samhliða sniði (parallel-design thorough QT/QTc study) hafði lenacapavír engin klínískt mikilvæg áhrif á QTcF bil. Við útsetningu fyrir lenacapavíri sem er hærri en meðferðarútsetning (16-falt hærri en útsetning við meðferð með lenacapavíri), var spáð meðaltals (efra 90% öryggisbil) hækkun QTcF bils 2,6 (4,8) msek. og engin tengsl ($p = 0,36$) sáust á milli plasmabéttni lenacapavírs sem kom fram og breytinga á QTcF.

Klínískar upplýsingar

Öryggi og verkun lenacapavírs til að fyrirbyggja HIV-1 smit var metið í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölþjóða rannsóknum með virkum samanburði (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Rannsóknin var gerð hjá kynferðislega virkum sískynja konum. Þátttakendum var slembiraðað til að fá lenacapavír samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun (sjá töflu 1, kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Yeytuo stungulyf, lausn; $n = 2.134$), emtricitabín/tenófóvír alafenamíð (FTC/TAF) einu sinni á sólarhring ($n = 2.136$) eða emtricitabín/tenófóvír dísoproxíl fúmarat (FTC/TDF) einu sinni á sólarhring ($n = 1.068$) í hlutfallinu 2:2:1.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 21 ár (á bilinu 16-26) og 99,9% voru svartir. Eiginleikar slembiraðaðra einstaklinga í upphafi voru svipaðir og hjá skimuðu þýði.

Sýnt var fram á verkun lenacapavírs með því að bera saman tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk lenacapavír og tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk FTC/TDF. Tilfella HIV-1 sýkingar sáust ekki hjá neinum (0%) af þátttakendum í hópnum sem fékk lenacapavír samanborið við 16 (1,5%) þátttakendur í hópnum sem fékk FTC/TDF. Lenacapavír sýndi fram á yfirburði með 100% minnkun hættu á HIV-1 smiti fram yfir FTC/TDF (tafla 3).

Tafla 3: Heildarniðurstöður HIV-1 sýkinga í PURPOSE 1

	Lenacapavír n = 2.134	FTC/TDF n = 1.068	Tíðnihlutfall (95% CI)
Mannár	1.939	949	-
HIV-1 sýkingar (tíðni á hver 100 mannr)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavír/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = öryggisbil

PURPOSE 2

Rannsóknin var gerð hjá kynferðislega virkum siskynja körlum, transkynja konum, transkynja körlum og kynsegin einstaklingum. Þátttakendum var slembiraðað til að fá lenacapavír samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun (sjá töflu 1, kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Yeytuo stungulyf, lausn; (n = 2.179) eða einu sinni á sólarhring FTC/TDF (n = 1.086) í hlutfallinu 2:1.

Miðgildi aldurs þátttakenda var 29 ár (á bilinu 17-74); 33% voru hvítir; 27% voru svartir, 13% voru asískir; 63% voru af spænskum/latnesk-amerískum uppruna; 22% skilgreindu sig transkynja (transkynja konur, transkynja karlar og kynsegin einstaklingar) og 1% voru eldri en 65 ára. Eiginleikar slembiraðaðra einstaklinga í upphafi voru svipaðir og hjá skimuðu þýði.

Sýnt var fram á verkun lenacapavírs með því að bera saman tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk lenacapavír og tíðni HIV-1 hjá hópnum sem fékk FTC/TDF. Tilfella HIV-1 sýkingar sáust hjá 2 (0,1%) þátttakendum í hópnum sem fékk lenacapavír samanborið við 9 (0,8%) þátttakendur í hópnum sem fékk FTC/TDF. Lenacapavír sýndi fram á yfirburði með 89% lækkun fram yfir FTC/TDF (tafla 4). HIV-1 sýkingar hjá tveimur þátttakendum sem fengu lenacapavír greindust með hefðbundnu HIV sermisprófi.

Tafla 4: Heildarniðurstöður HIV-1 sýkinga í PURPOSE 2

	Lenacapavír n = 2.179	FTC/TDF n = 1.086	Tíðnihlutfall (95% CI)
Mannár	1.938	967	-
HIV-1 sýkingar (tíðni á hver 100 mannr)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavír/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

CI = öryggisbil

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á lenacapavíri hjá einum eða fleiri undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar við HIV-1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Gjöf undir húð

Nýting eftir inntöku lenacapavírs í kjölfar gjafar undir húð var 91% byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Gjóf lenacapavírs undir húð myndar forðaverkun þar sem lenacapavír er losað smám saman frá stungustað, með hámarksþéttni í plasma 84 dögum eftir skammtagjöf.

Gjöf til inntöku

Lenacapavír frásogast eftir inntöku með hámarksþéttni í plasma u.þ.b. 4 klst. eftir gjöf lenacapavírs. Nýting eftir inntöku lenacapavírs er lág byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa (u.þ.b. 4 til 7%). Lenacapavír er hvarfefni P-gp.

AUC, C_{max} og T_{max} fyrir lenacapavír voru sambærileg eftir fitusnaða (~400 kcal, 25% fita) eða fituríka (~1.000 kcal, 50% fita) máltíð miðað við fastandi. Lenacapavír til inntöku má gefa án tillits til matar.

Lyfjahvarfabreytur

Áætlaðar lyfjahvarfabreytur þýðis fyrir lenacapavír eftir gjöf til inntöku og undir húð hjá fullorðnum og unglingum (sem vega að minnsta kosti 35 kg) eru sýndar í töflu 5. Svipuð útsetning náðist þegar lenacapavír var gefið undir húð í kvið eða læri.

Tafla 5: Lyfjahvarfabreytur lenacapavírs í kjölfar gjafar til inntöku og undir húð hjá fullorðnum og unglingum sem fengu Yeytuo

Meðaltal breytu (%CV) ^{a,b}	Dagur 1 til loka viku 26	Við jafnvægi
AUC _{tau} (klst.·ng/ml)	188.112 (41,0)	257.332 (38,7)
C_{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
$C_{laggildi}$ (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = breytileikastuðull

a Hermd útsetning með því nota þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

b Meðalplasmaþéttni lenacapavírs náði hömlunarhlutfalli 4 (IQ4 (inhibitory quotient 4); 4-falt hærri en 95% virk þéttni *in vitro* leiðrétt fyrir prótein) í tengslum við markverða veiruhamlandi verkun á degi 2 fyrir tilætlaðan upphafsskammt og hélst yfir IQ4 á 26 vikna skammtatímabilinu.

Dreifing

Dreifingarrúmmál lenacapavírs við jafnvægi var 1.657 lítrar byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Próteinbinding lenacapavírs í plasma er mikil (99,8%).

Umbrot

Eftir stakan skammt í bláæð af geislamerktu lenacapavíri hjá heilbrigðum einstaklingum var 76% af heildargeislavirkninni endurheimt í saur og < 1% í þvagi. Óbreytt lenacapavír var stærsti hlutinn í plasma (69%) og saur (33%). Efnaskipti skiptu minna máli í útskilnaði lenacapavírs. Lenacapavír umbrotnaði með oxun, N-afalkýlun, vetnistengingu, amíð vatnsrofi, glúkúróníðsamtengingu, hexósa samtengingu, pentósa samtengingu og glútatíón samtengingu; aðallega fyrir tilstilli CYP3A og UGT1A1. Ekkert eitt umbrotsefni í blóðrás var > 10% af lyfjatengdri útsetningu í plasma.

Brotthvarf

Miðgildi helmingunartíma eftir inntöku og eftir gjöf undir húð var á bilinu frá 10 til 12 dagar og 8 til 12 vikur, í sömu röð. Altæk úthreinsun lenacapavírs var 3,4 l/klst. byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf lenacapavírs eftir einn skammt til inntöku eru ólínuleg og minni en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 50 til 1.800 mg.

Lyfjahvörf lenacapavírs eftir einn skammt undir húð (309 mg/ml) eru í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 309 til 927 mg.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, kynvitund, kynþáttur, þjóðerni og þyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með gögn úr rannsóknum hjá fullorðnum, þar á meðal takmörkuðum fjölda aldraðra þátttakenda ($n = 19$; ≥ 65 til 78 ára), og unglingum sem vega að minnsta kosti 35 kg kom ekki fram neinn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir lenacapavíri vegna aldurs, úthlutaðs kyns við fæðingu, kynvitundar, kynþáttar, þjóðernis eða þyngdar.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 300 mg skammt af lenacapavíri til inntöku voru metin í sérstakri 1. stigs rannsókn hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Meðalútsetning fyrir lenacapavíri (í heild og óbundið) var 1,47- til 2,84-falt og 2,61- til 5,03-falt hærri fyrir AUC_{inf} og C_{max} , í sömu röð, hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Hins vegar er þessi hækkun ekki talin klínískt mikilvæg byggt á útsetningu-svörum fyrir lenacapavíri. Lyfjahvörf lenacapavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 300 mg skammt af lenacapavíri til inntöku voru metin í sérstakri rannsókn hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 15 og < 30 ml/mínútu). Lenacapavír útsetning var aukin (84% fyrir AUC_{inf} og 162% fyrir C_{max}) hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi; hins vegar var aukningin ekki talin klínískt mikilvæg. Lyfjahvörf lenacapavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. þeim sem eru í skilun (sjá kafla 4.2). Þar sem próteinbinding lenacapavírs er u.þ.b. 99,8% er ekki búist við því að skilun breyti útsetningu fyrir lenacapavíri.

Meðganga

Engar klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir lenacapavíri sást á meðgöngu og eftir fæðingu samanborið við útsetningu fyrir lenacapavíri hjá þátttakendum sem voru ekki þungaðir.

Brjóstagjöf

Miðgildi hlutfalls (Q1, Q3) þéttni lenacapavírs í brjóstamjólk og í plasma móður hjá þátttakendum ($n = 102$ samsvarandi pör) sem fengu Yeytuo var 0,52 (0,38; 0,77). Miðgildi (Q1, Q3) plasmabéttni ungbarna ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) samanborið við miðgildi (Q1, Q3) samsvarandi plasmabéttni mæðra ($n = 96$) sem nam 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Miðgildi (Q1, Q3) hlutfall lenacapavírs í plasma á milli ungbarns og móður hjá ungbörnum ($n = 98$ samsvarandi pör) sem voru á brjósti hjá þátttakendum sem fengu Yeytuo var 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Lenacapavír reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningaskemmdum í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Lenacapavír var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á rasH2 erfðabreyttum músum í skömmtum allt að 300 mg/kg/skammt einu sinni á 13 vikna fresti, sem olli útsetningu sem nam u.þ.b. 88 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn.

Í tveggja ára krabbameinsrannsókn hjá rottum komu fram ný lyfjatengd sarkmein undir húð af völdum lenacapavír meðferðar í tengslum við bandvefsmyndun og bólgu á stungustöðum hjá dýrum sem fengu 927 mg/kg/skammt einu sinni á 13 vikna fresti. Sarkmein kom fram hjá 11/110 dýrum við stóra skammta þar sem hvert dýr fékk lyfið í allt að 16 stungustaði – sem samsvarar tíðni sem nemur < 1% af heildarfjölda stungustaða hjá öllum dýrum við stóra skammta. Erfitt er að ákvarða þéttni lyfs á stungustað forðalyfs en 927 mg/kg skammturinn samsvarar altækt 44-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Við magn sem ekki hefur greinanleg óæskileg áhrif (no-observed-adverse-effect level (NOAEL)) samsvarar 309 mg/kg/skammtur til 25-faldrar útsetningar hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Rottur hafa tilhneigingu til sarkmeinsmyndunar á stungustað undir húð en ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi þess að höfðu tilliti til langvarandi forðaverkunar lyfsins hjá mönnum. Æxlismyndun tengdist ekki altækri útsetningu fyrir lenacapavíri við neina skammta.

Hjá afkvæmum kvenkyns rotta og kanína sem voru meðhöndlaðar með lenacapavíri á meðgöngu komu engin marktæk eiturverkunaráhrif fram að því er varðar endapunkta þroskunar.

Hjá rottum komu engin áhrif lenacapavírs fram á frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum við allt að 9-falda (karldýr) og 6-falda (kvendýr) útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Hjá rottum komu engin áhrif fram á þroska fósturvísis/fósturs við allt að 20-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn og hjá kaninum við allt að 159-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Allt að 6-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn hafði engin áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Örkristallaður sellulósi (E460)

Krosskarmellósi natríum (E468)

Kópóvídón

Magnesiumsterat (E572)

Póloxamer

Filmuhúð

Pólývinýlalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnóxíð (E172)
Svart járnóxíð (E172)
Rautt járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yeytuo töflum er pakkað í hvítt glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) sem inniheldur pólýester vafning og rakadrægt kísilgel. Hvert glas er lokað með hvítu skrúfloki með barnaöryggi með hitainnsigluðu álhúðuðu fóðri. Pakkningastærð með 4 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1976/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. ágúst 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (STUNGULYF, LAUSN)****1. HEITI LYFS**

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
lenacapavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert stakskammtahettuglas inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 463,5 mg af lenacapavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Það inniheldur einnig makrógól (E1521) og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Stungulyf, lausn**

2 stakskammtahettuglös
2 nálar til að draga lyfið upp
2 sprautur
2 inndælingarnálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1976/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI (STUNGULYF, LAUSN)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
lenacapavír
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,5 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

KORT MEÐ LEIÐBEININGUM UM NOTKUN EINGÖNGU FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSMENN (STUNGULYF, LAUSN)

1. HEITI LYFS

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
lenacapavír

2. VIRK(T) EFNI

463,5 mg/1,5 ml

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Aðeins fyrir heilbrigðisstarfsmenn
NOTKUNARLEIÐBEININGAR

HETTUGLAS x 2



SPRAUTA x 2



18G, 40 mm NÁL TIL AÐ DRAGA LYFIÐ UPP x 2



22G, 13 mm INNDÆLINGARNÁL x 2



ATHUGIÐ: allir hlutirnir eru einnota

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ATHUGIÐ!

- **TVÆR 1,5 ml inndælingar** eru nauðsynlegar til að gefa allan skammtinn
- 18G nálin er **eingöngu til að draga lyfið upp**

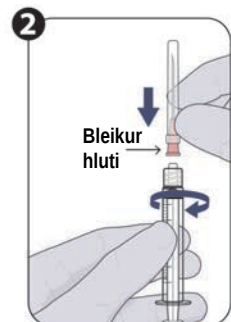
Gangið úr skugga um að:

- Hettuglösinn og tilbúinn sprautan innihaldi **gula til brúna lausn** sem er **laus við agnir**
- Innhaldið sé **ekki skemmt**
- Lyfið sé **ekki útrunnið**

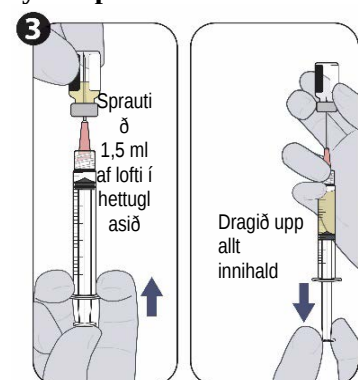
Undirbúið hettuglas



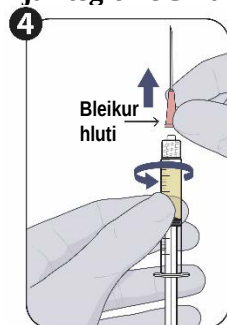
Festið 18G nál til að draga lyfið upp á sprautuna



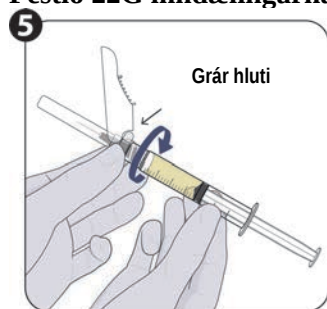
Fyllið sprautuna



Fjarlægið 18G nál til að draga lyfið upp af sprautunni



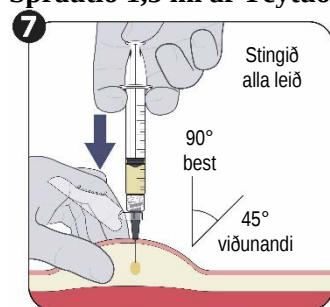
Festið 22G inndælingarnál við sprautuna, losið loftbólur og stillið á 1,5 ml



Veljið og hreinsið stungustað



Sprautið 1,5 ml af Yeytuo undir húð



Gefið aðra inndælingu



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
MERKIMIÐI Á GLASI OG ÖSKJU (FILMUHÚÐUÐ TAFLA)**

1. HEITI LYFS

Yeytuo 300 mg filmuhúðaðar töflur
lenacapavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 300 mg af lenacapavíri.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

4 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1976/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yeytuo [Askja eingöngu]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni [askja eingöngu]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN
[Askja eingöngu]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (STUNGULYF, LAUSN)****1. HEITI LYFS**

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
lenacapavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert stakskammtahettuglas inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 463,5 mg af lenacapavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Það inniheldur einnig makrógól (E1521) og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Stungulyf, lausn**

2 stakskammtahettuglös
2 nálar til að draga lyfið upp
2 sprautur
2 inndælingarnálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1976/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

KORT MEÐ LEIÐBEININGUM UM NOTKUN EINGÖNGU FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSMENN (STUNGULYF, LAUSN)

1. HEITI LYFS

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
lenacapavír

2. VIRK(T) EFNI

463,5 mg/1,5 ml

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Aðeins fyrir heilbrigðisstarfsmenn
NOTKUNARLEIÐBEININGAR

HETTUGLAS x 2



SPRAUTA x 2



18G, 40 mm NÁL TIL AÐ DRAGA LYFIÐ UPP x 2



22G, 13 mm INNDÆLINGARNÁL x 2



ATHUGIÐ: allir hlutirnir eru einnota

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ATHUGIÐ!

- **TVÆR 1,5 ml inndælingar undir húð** eru nauðsynlegar til að gefa allan skammtinn
- 18G nálin er **eingöngu til að draga lyfið upp**

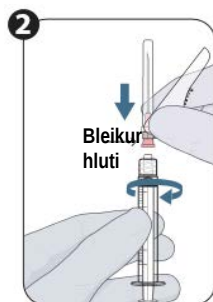
Gangið úr skugga um að:

- Hettuglösin og tilbúin sprautan innihaldi **gula til brúna lausn** sem er **laus við agnir**
- Innhaldið sé **ekki skemmt**
- Lyfið sé **ekki útrunnið**

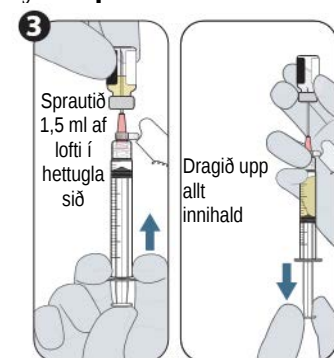
Undirbúið hettuglas



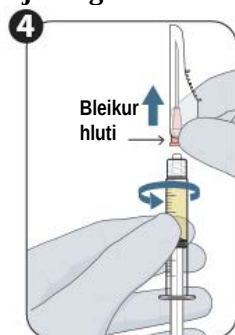
Festið 18G nál til að draga lyfið upp í sprautuna



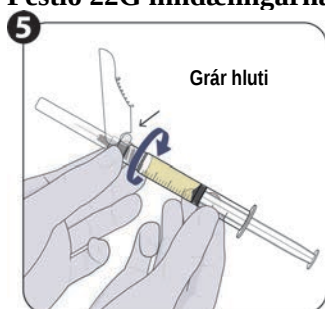
Fyllið sprautuna



Fjarlægið 18G nál til að draga lyfið upp af sprautunni



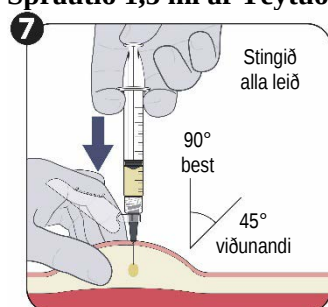
Festið 22G inndælingarnál við sprautuna, losið loftbólur og stillið á 1,5 ml



Veljið og hreinsið stungustað



Sprautið 1,5 ml af Yeytuo undir húð



Gefið aðra inndælingu



B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn lenacapavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Yeytuo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yeytuo
3. Hvernig nota á Yeytuo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yeytuo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yeytuo og við hverju það er notað

Yeytuo inniheldur virka efnið lenacapavír. Það er retróveirulyf með langvarandi verkun sem er kallað veiruhjúpskemill. Lenacapavír, virka innihaldsefnið í Yeytuo, binst próteinum í hjúp HIV-1 veira, og hindrar þær í að fjölga sér og dreifa.

Yeytuo er notað til að hjálpa við að **fyrirbyggja HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum** sem vega að minnsta kosti 35 kg sem eru í aukinni hættu á að fá HIV-1. Það kallast *fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu*. Meðferðina á að nota samhliða öruggu kynlífi.

2. Áður en byrjað er að nota Yeytuo

Ekki má nota Yeytuo

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lenacapavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef **ekki er vitað hvort þú sért með HIV**. Þú verður að fara í próf til að staðfesta að þú sért ekki þegar með HIV áður en meðferð með Yeytuo hefst. Yeytuo getur eingöngu komið í veg fyrir HIV ef þú ert ekki þegar með það.
- Ef þú tekur einhver af þessum lyfjum:
 - **rifampicín**, notað við sumum bakteríusýkingum eins og berklum
 - **karbamazepín**, **fenýtóín**, notað til að koma í veg fyrir flog
 - **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða

→ **Ekki má nota Yeytuo og láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita** ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Notkun Yeytuo eingöngu gæti ekki komið í veg fyrir að þú fáið HIV. Gerðu viðbótarráðstafanir til að hjálpa að koma í veg fyrir HIV á meðan þú notar Yeytuo.**

- Ávallt skal gæta varúðar við kynmök. Nota skal smokka til að minnka snertingu við sæði, legvökva eða blóð.
- Ekki deila eða nota aftur nálar eða annan búnað til inndælingar eða lyfjagjafar.
- Farðu í próf fyrir öðrum kynsjúkdómum, svo sem sárásótt og lekanda. Þessar sýkingar geta aukið líkurnar á HIV-smiti.
- **Farðu í HIV próf** þegar lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn segir til um það. Þú þarft að fara í próf áður en meðferð með Yeytuo er hafin og fyrir hverja inndælingu til að ganga úr skugga um að þú sért áfram HIV neikvæðu(ur) á meðan þú notar lyfið.
- **Farðu í allar bókaðar læknisheimsóknir** til að fá Yeytuo sprautur á réttum tíma. Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert að hugsa um að hætta að fá sprautur: ef hætt er getur það aukið líkurnar á að þú fái HIV. Ef þú hættir, eða missir af sprautu, getur verið að þú þurfir að fá önnur lyf eða gera aðrar ráðstafanir til að draga úr hættu á að fá HIV og hugsanlega að mynda veiruónæmi.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita** ef þú heldur að þú hafir smitast af HIV. Þau getu viljað gera fleiri próf til að tryggja að þú sért ekki með HIV.
- Ef þú færð flensulík einkenni gæti það merkt að þú hafir nýlega smitast af HIV. Þetta geta verið merki um HIV sýkingu:
 - þreyta
 - hiti
 - verkir í liðum eða vöðvum
 - höfuðverkur
 - uppköst eða niðurgangur
 - útbrot
 - nætursviti
 - stækkaðir eitlar í hálsi eða nára

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð flensulík veikindi**, annað hvort í mánuðinum áður en meðferð með Yeytuo hefst eða hvenær sem er á meðan á notkun Yeytuo stendur.

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef spurningar vakna um hvernig hægt sé að koma í veg fyrir HIV smit.

- **Yeytuo stungulyf er langverkandi lyf**
Ef þú hættir að fá Yeytuo stungulyf, getur lenacapavír (virka innihaldsefnið í Yeytuo) verið áfram í líkamanum í ár eða lengur eftir síðustu inndælinguna, **en magnið í líkamanum gæti verið of lítið til að vernda þig gegn HIV.**
- **Viðbrögð á stungustað Yeytuo**
→ Hersli eða hnútur getur komið fram á stungustað. Í sumum tilvikum geta slíkir hnútar verið viðvarandi lengur en í eitt ár og í sumum tilvikum hverfa þeir ekki. Ef þeir hafa ekki horfið þegar næsta inndæling fer fram skaltu láta lækinn vita. Sjá má frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið neinum sem vegur minna en 35 kg vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum einstaklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Yeytuo

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Yeytuo getur valdið milliverkunum við önnur lyf. Þetta getur

hindrað rétta virkni Yeytuo eða annarra lyfja eða valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem má aldrei taka með Yeytuo:

- **rifampicín**, notað við sumum bakteríusýkingum eins og berklum
- **karbamazepín, fenýtóín**, notað til að koma í veg fyrir flog
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða

→ Ef þú notar eitthvert þessara lyfja **máttu ekki fá Yeytuo sprautu og þú skalt láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.**

Ræddu sérstaklega við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú tekur:

- lyf notuð til að meðhöndla sumar bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín eða rifapentín
- krampastillandi lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog, sem innihalda:
 - oxkarbazepín eða fenóbarbítal
- lyf notuð til að meðhöndla mígreni, sem innihalda:
 - díhýdróergotamín eða ergótamín
- lyf notuð til að meðhöndla getuleysi og lungnaháþrýsting, sem innihalda:
 - sildenafil eða tadalafíl
- lyf notuð til að meðhöndla getuleysi, sem innihalda:
 - vardenafíl
- barkstera (einnig kallað sterar) til inntöku eða gefnir með inndælingu notaðir til að meðhöndla ofnæmi, bólgusjúkdóma í þörmum og aðra sjúkdóma þar sem er bólga í líkamanum, sem innihalda:
 - dexametasón eða hýdrókortísón/kortísón
- lyf notuð til að lækka kólesteról, sem innihalda:
 - lovastatín eða simvastatín
- lyf við hjartsláttartruflunum notuð til að meðhöndla hjartavandamál, sem innihalda:
 - digoxín
- lyf notuð til að hjálpa þér að sofa, sem innihalda:
 - mídazólám eða tríazólám.
- segavarnarlyf notuð til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðtappa, sem innihalda:
 - rivaroxaban, dabigatran eða edoxaban

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver af þessum lyfjum** eða ef þú byrjar að taka einhver af þessum lyfjum meðan á meðferð með Yeytuo stendur. Ekki má hætta neinni meðferð án þess að hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Yeytuo er langverkandi lyf. Ef þú ákveður, eftir að hafa ráðfært þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn, að hætta notkun lyfsins, þarftu að vita að lítið magn af lenacapavíri getur verið áfram í líkamanum í marga mánuði eftir síðustu sprautuna. Lítið magn af lenacapavíri í líkamanum getur haft áhrif á önnur lyf ef þau eru notuð innan 9 mánaða frá síðustu sprautu með Yeytuo. Þú skalt athuga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum hvort öruggt sé að taka slík lyf eftir að þú hættir meðferð með Yeytuo.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Yeytuo hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla.

Yeytuo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri inndælingu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Yeytuo

Þú þarft að vera með HIV neikvæða stöðu á prófi áður en meðferð með Yeytuo er hafin og fyrir hverja sprautu.

Þú færð töflur til inntöku um munn og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa þér sprautur undir húð þegar þú byrjar að nota Yeytuo. Eftir það færðu sprautu á 6 mánaða fresti.

Dagur 1:

- **Tvær töflur** teknar inn um munn. Þær má taka með eða án matar.
- **Tvær sprautur** sem lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur. Sprauturnar tvær verða gefnar á sama tíma minnst 5 sentímetrum frá hvor annarri og geta verið gefnar í kvið eða læri.

Dagur 2:

- **Tvær töflur** teknar inn um munn, eins og hér fyrir ofan.

Á 6 mánaða fresti:

- **Tvær sprautur** sem lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur, eins og hér fyrir ofan.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi, má skipta henni í tvo helminga. Takið báða helmingana hvorn á eftir öðrum til að fá allan skammtinn. Ekki geyma töfluna sem búið er að skipta.

Það er mikilvægt að þú mætir í bókaðar lækisheimsóknir á 6 mánaða (26 vikna) fresti til að fá Yeytuo sprauturnar. Það hjálpar við að vernda þig áfram fyrir HIV.

- Bókaðu heimsókn hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum til að tryggja að þú fáið næstu sprautu á réttum tíma.
- Þú verður að fá næstu sprautu innan 28 vikna frá síðustu sprautu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa þér lyfið, því er ólíklegt að þú fáið of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef þú sleppir lækisheimsókn til að fá Yeytuo sprautu

- Ef þú heldur að þú munir ekki geta komið í lækisheimsókn til að fá sprauturnar þínar, skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn eins fljótt og unnt er til að ræða meðferðarkostina. Ef þú þarft að fresta áætlaðri lækisheimsókn hefur þú þann kost að taka tímabundið Yeytuo töflur í staðinn.
- **Notkun Yeytuo tafna ef þarf að fresta lækisheimsókn til að fá sprautu**
 - **Taktu eina töflu til inntöku á 7 daga fresti þar til þú byrjar aftur að fá sprautur.** Töflurnar má taka með eða án matar.
 - Það er mikilvægt að halda áfram að nota Yeytuo eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggur.

Ef þú sleppir töflunum eða kastar þeim upp skaltu lesa upplýsingar í fylgiseðlinum með Yeytuo töflunum til að sjá hvað eigi að gera.

Ekki hætta að nota Yeytuo sprautur nema ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn

Haltu áfram að fá Yeytuo sprautur svo lengi sem lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggur það. Ekki hætta nema lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafi ráðlagt það. Ef Yeytuo sprautum eða töflum er sleppt eykst hættan á að þú fáið HIV.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Viðbrögð á stungustað Yeytuo**

Einkenni geta verið meðal annars:

- hersli eða hnúður, sem getur tekið lengri tíma að hverfa en önnur viðbrögð á stungustað, eða hverfur hugsanlega ekki
- verkur og óþægindi
- bólguviðbrögð eins og roði, kláði og þroti
- opin sár í húð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yeytuo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yeytuo inniheldur

Virka efnið er lenacapavír. Hvert einnota hettuglas inniheldur 463,5 mg af lenacapavíri.

Önnur innihaldsefni eru

Makrógól (E1521), vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Yeytuo og pakkningastærðir

Yeytuo stungulyf, lausn (stungulyf) er tær, gul til brún lausn sem er laus við sjáanlegar agnir. Yeytuo er fáanlegt í tveimur hettuglösum úr gleri sem hvort inniheldur 1,5 ml stungulyf, lausn. Þessi hettuglös eru hluti af inndælingarsetti sem inniheldur einnig 2 nálar til að draga lyfið upp (búnaður sem gerir

lækninum eða hjúkrunarfræðingnum kleift að draga Yeytuo úr hettuglasinu), 2 einnota sprautur og 2 inndælingarnálar.

Inndælingarsettið inniheldur nálar til að draga lyfið upp sem eru afhentar með eða án öryggishlífar. Hvort öryggishlíf er til staðar eða ekki breytir því ekki hvernig Yeytuo inndælingin er undirbúin.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

**Leiðbeiningar um notkun - Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
(nál til að draga lyfið upp án öryggishlífar)**

Hver pakkning inniheldur

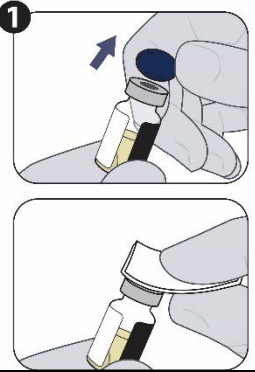
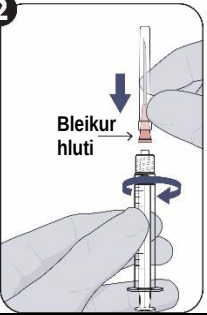
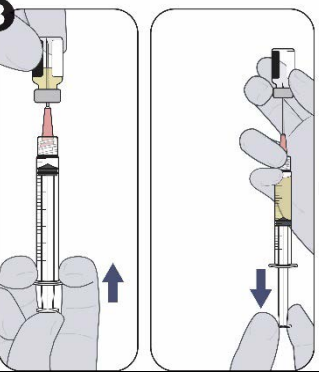
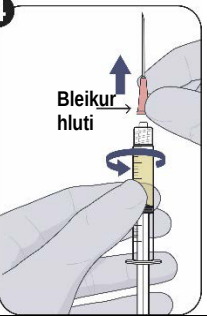
2 x hettuglös	
2 x sprautur	
2 x 18G, 40 mm nálar til að draga lyfið upp	
2 x 22G, 13 mm inndælingarnálar	

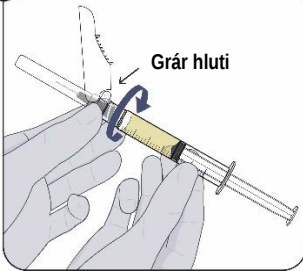
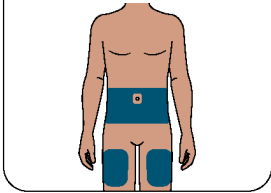
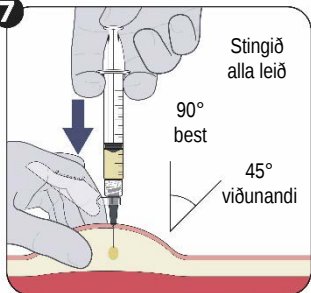
Allir hlutirnir eru eingöngu einnota.

Fullur skammtur er **tvær 1,5 ml sprautur undir húð**. 18G nálin er **eingöngu til að draga lyfið upp**.

Gangið úr skugga um að:

- Hettuglasið innihaldi **gula til brúna lausn** sem er **laus við agnir**
- Innhaldið sé **ekki skemmt**
- Lyfið sé **ekki útrunnið**

1. Undirbúið hettuglas	
	Takið lokið af.
	Hreinsið tappann í hettuglasinu með sprittþurrku.
2. Festið 18G nál til að draga lyfið upp á sprautuna	
	
3. Fyllið sprautuna	
	• Sprautið 1,5 ml af lofti í hettuglasið. • Dragið upp allt innihald.
4. Fjarlægið 18G nál til að draga lyfið upp af sprautunni	
	

5. Setjið saman 22G inndælingarnál og sprautuna, losið loftbólur og stillið á 1,5 ml	
5 	
6. Veljið og hreinsið stungustað	
6 	Valkostir fyrir stungustað (minnst 5 cm frá nafla)
7. Sprautið 1,5 ml af Yeytuo undir húð	
7 	
8. Gefið aðra inndælingu	
8 	

**Leiðbeiningar um notkun - Yeytuo 464 mg stungulyf, lausn
(nál til að draga lyfið upp með öryggishlíf)**

Hver pakkning inniheldur

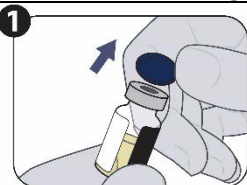
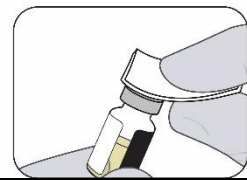
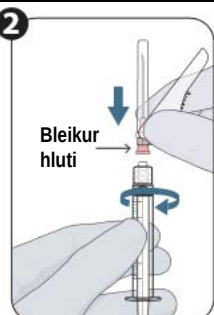
2 x hettuglös	
2 x sprautur	
2 x 18G, 40 mm nálar til að draga lyfið upp	
2 x 22G, 13 mm inndælingarnálar	

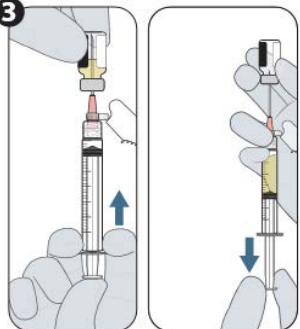
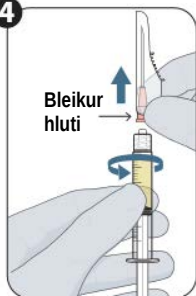
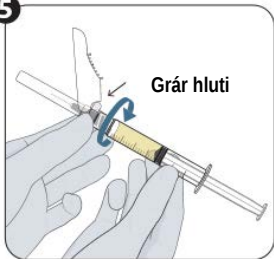
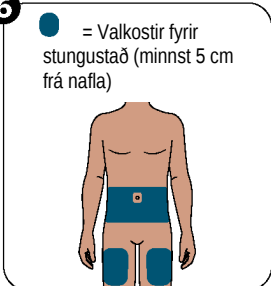
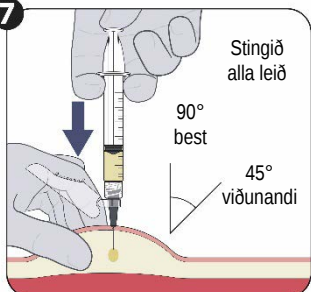
Allir hlutirnir eru eingöngu einnota.

Fullur skammtur er **tvær 1,5 ml sprautur undir húð**. 18G nálin er **eingöngu til að draga lyfið upp**.

Gangið úr skugga um að:

- Hettuglasið innihaldi **gula til brúna lausn** sem er **laus við agnir**
- Innhaldið sé **ekki skemmt**
- Lyfið sé **ekki útrunnið**

1. Undirbúið hettuglas	
 	Takið lokið af.
	Hreinsið tappann í hettuglasinu með sprittþurrku.
2. Festið 18G nál til að draga lyfið upp í sprautuna	
	

3. Fyllið sprautuna 	• Sprautið 1,5 ml af lofti í hettuglasið. • Dragið upp allt innihald.
4. Fjarlægið 18G nál til að draga lyfið upp af sprautunni 	
5. Setjið saman 22G inndælingarnál og sprautuna, losið loftbólur og stillið á 1,5 ml 	
6. Veljið og hreinsið stungustað 	Valkostir fyrir stungustað (minnst 5 cm frá nafla)
7. Sprautið 1,5 ml af Yeytuo undir húð 	

8. Gefið aðra inndælingu

8



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yeytuo 300 mg filmuhúðaðar töflur lenacapavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Yeytuo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yeytuo
3. Hvernig nota á Yeytuo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yeytuo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yeytuo og við hverju það er notað

Yeytuo inniheldur virka efnið lenacapavír. Það er retróveirulyf með langvarandi verkun sem er kallað veiruhjúpskemill. Lenacapavír, virka innihaldsefnið í Yeytuo, binst próteinum í hjúp HIV-1 veira, og hindrar þær í að fjölga sér og dreifa.

Yeytuo er notað til að hjálpa við að **fyrirbyggja HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum** sem vega að minnsta kosti 35 kg sem eru í aukinni hættu á að fá HIV-1. Það kallast *fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu*. Meðferðina á að nota samhliða öruggu kynlífi.

Læknirinn ráðleggur þér að taka Yeytuo töflur þegar þú færð Yeytuo sprautu í fyrsta skipti.

Ef þú færð Yeytuo sprautur en hefur í hyggju að sleppa áætlaðri Yeytuo sprautu getur þú tekið Yeytuo töflur í staðinn þangað til þú getur fengið sprautu aftur (sjá kafla 3).

2. Áður en byrjað er að nota Yeytuo

Ekki má nota Yeytuo

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lenacapavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef **ekki er vitað hvort þú sért með HIV. Þú verður að fara í próf** til að staðfesta að þú sért ekki þegar með HIV áður en meðferð með Yeytuo hefst. Yeytuo getur eingöngu komið í veg fyrir HIV ef þú ert ekki þegar með það.
- Ef þú tekur einhver af þessum lyfjum:
 - **rifampicín**, notað við sumum bakteríusýkingum eins og berklum
 - **karbamazepín**, **fenýtóín**, notað til að koma í veg fyrir flog
 - **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða

→ **Ekki má nota Yeytuo og láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita** ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Notkun Yeytuo eingöngu gæti ekki komið í veg fyrir að þú fáið HIV. Gerðu viðbóttarráðstafanir til að hjálpa að koma í veg fyrir HIV á meðan þú notar Yeytuo.**
 - Ávallt skal gæta varúðar við kynmök. Nota skal smokka til að minnka snertingu við sæði, legvökva eða blóð.
 - Ekki deila eða nota aftur nálar eða annan búnað til inndælingar eða lyfjagjafar.
 - Farðu í próf fyrir öðrum kynsjúkdómum, svo sem sárásótt og lekanda. Þessar sýkingar geta aukið líkurnar á HIV-smiti.
- **Farðu í HIV próf** þegar lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn segir til um það. Þú þarft að fara í próf áður en meðferð með Yeytuo er hafin og fyrir hverja inndælingu til að ganga úr skugga um að þú sért áfram HIV neikvæðu(ur) á meðan þú notar lyfið.
- **Farðu í allar bókaðar læknisheimsóknir** til að fá Yeytuo sprautur á réttum tíma. Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert að hugsa um að hætta að fá sprautur: ef hætt er getur það aukið líkurnar á að þú fáið HIV. Ef þú hættir, eða missir af sprautu, getur verið að þú þurfir að fá önnur lyf eða gera aðrar ráðstafanir til að draga úr hættu á að fá HIV og hugsanlega að mynda veiruónæmi.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita** ef þú heldur að þú hafir smitast af HIV. Þau gætu viljað gera fleiri próf til að tryggja að þú sért ekki með HIV.
- Ef þú færð flensulík einkenni gæti það merkt að þú hafir nýlega smitast af HIV. Þetta geta verið merki um HIV sýkingu:
 - þreyta
 - hiti
 - verkir í liðum eða vöðvum
 - höfuðverkur
 - uppköst eða niðurgangur
 - útbrot
 - nætursviti
 - stækkaðir eitlar í hálsi eða nára.

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð flensulík veikindi**, annað hvort í mánuðinum áður en meðferð með Yeytuo hefst eða hvenær sem er á meðan á notkun Yeytuo stendur.

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef spurningar vakna um hvernig hægt sé að koma í veg fyrir HIV smit.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið neinum sem vegur minna en 35 kg vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum einstaklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Yeytuo

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Yeytuo getur valdið milliverkunum við önnur lyf. Þetta getur hindrað rétta virkni Yeytuo eða annarra lyfja eða valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem má aldrei taka með Yeytuo:

- **rifampicín**, notað við sumum bakteríusýkingum eins og berklum
- **karbamazepín, fenýtóín**, notað til að koma í veg fyrir flog
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða

→ Ef þú notar eitthvert þessara lyfja **máttu ekki nota Yeytuo og þú skalt láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.**

Ræddu sérstaklega við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú tekur:

- lyf notuð til að meðhöndla sumar bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín eða rifapentín
- krampastillandi lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog, sem innihalda:
 - oxkarbazepín eða fenóbarbítal
- lyf notuð til að meðhöndla mígreni, sem innihalda:
 - dílhýdróergótamín eða ergótamín
- lyf notuð til að meðhöndla getuleysi og lungnaháþrýsting, sem innihalda:
 - sildenafil eða tadalafíl
- lyf notuð til að meðhöndla getuleysi, sem innihalda:
 - vardenafíl
- barkstera (einnig kallað sterar) til inntöku eða gefnir með inndælingu notaðir til að meðhöndla ofnæmi, bólgusjúkdóma í þörmum og aðra sjúkdóma þar sem er bólga í líkamanum, sem innihalda:
 - dexametasón eða hýdrókortísón/kortísón
- lyf notuð til að lækka kólesteról, sem innihalda:
 - lovastatín eða simvastatín
- lyf við hjartsláttartruflunum notuð til að meðhöndla hjartavandamál, sem innihalda:
 - digoxín
- lyf notuð til að hjálpa þér að sofa, sem innihalda:
 - mídazólám eða tríazólám.
- segavarnarlyf notuð til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðtappa, sem innihalda:
 - rivaroxaban, dabigatran eða edoxaban

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver af þessum lyfjum** eða ef þú byrjar að taka einhver af þessum lyfjum meðan á meðferð með Yeytuo stendur. Ekki má hætta neinni meðferð án þess að hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Yeytuo hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla.

Yeytuo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Yeytuo

Þú þarft að vera með HIV neikvæða stöðu á prófi áður en meðferð með Yeytuo er hafin og fyrir hverja sprautu.

Þú færð töflur til inntöku um munn og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa þér sprautur undir húð þegar þú byrjar að nota Yeytuo. Eftir það færðu sprautu á 6 mánaða fresti.

Dagur 1:

- **Tvær töflur** teknar inn um munn. Þær má taka með eða án matar.
- **Tvær sprautur** sem lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur. Sprauturnar tvær verða gefnar á sama tíma minnst 5 sentímetrum frá hvor annarri og geta verið gefnar í kvið eða læri.

Dagur 2:

- **Tvær töflur** teknar inn um munn, eins og hér fyrir ofan.

Á 6 mánaða fresti:

- **Tvær sprautur** sem lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur, eins og hér fyrir ofan.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi, má skipta henni í tvo helminga. Takið báða helmingana hvorn á eftir öðrum til að fá allan skammtinn. Ekki geyma töfluna sem búið er að skipta.

Það er mikilvægt að þú mætir í bókaðar læknisheimsóknir á 6 mánaða (26 vikna) fresti til að fá Yeytuo sprauturnar. Það hjálpar við að vernda þig áfram fyrir HIV.

- Bókaðu heimsókn hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum til að tryggja að þú fáið næstu sprautu á réttum tíma.
- Þú verður að fá næstu sprautu innan 28 vikna frá síðustu sprautu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn til að fá ráðleggingar. Ef tekið er meira en ráðlagður skammtur af Yeytuo er hugsanlegt að þú sért í meiri hættu á að fá aukaverkanir (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Yeytuo töflum.

Ef gleymist að taka töflurnar skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef þú kastar upp innan 3 klukkustunda frá því að Yeytuo töflurnar voru teknar skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn og taka aðrar tvær töflur. Ef kastað er upp meira en 3 klukkustundum eftir að Yeytuo er tekið þarftu ekki að taka fleiri töflur fyrr en kemur að næsta áætlaða töfluskammti eða sprautu.

Ef þú sleppir læknisheimsókn til að fá Yeytuo sprautu

- Ef þú heldur að þú munir ekki geta komið í læknisheimsókn til að fá sprauturnar þínar, skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn eins fljótt og unnt er til að ræða meðferðarkostina. Ef þú þarft að sleppa áætlaðri læknisheimsókn hefur þú þann kost að taka tímabundið Yeytuo töflur í staðinn.
- **Notkun Yeytuo tafna ef þarf að sleppa læknisheimsókn til að fá sprautu**
 - **Taktu eina töflu til inntöku á 7 daga fresti þar til þú byrjar aftur að fá sprautur.** Töflurnar má taka með eða án matar.
 - Það er mikilvægt að halda áfram að nota Yeytuo eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggur.

Ekki hætta að nota Yeytuo nema ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Haltu áfram að nota Yeytuo svo lengi sem lækinn ráðleggur það. Ekki hætta nema lækinn hafi ráðlagt það. Ef Yeytuo sprautum eða töflum er sleppt eykst hættan á að þú fáið HIV.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yeytuo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislaginn eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yeytuo inniheldur

Virka efnið er lenacapavír. Hver tafla inniheldur lenacapavír natríum sem jafngildir 300 mg af lenacapavíri.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni

Mannitól (E421), örkristallaður sellulósi (E460), krosskarmellósi natríum (E468), kópóvídón, magnesíumsterat (E572), póloxamer (sjá kafla 2, *Yeytuo inniheldur natríum*).

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203), titandíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), gult járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Yeytuo og pakkningastærðir

Yeytuo filmuhúðaðar töflur eru drapplitar, hylkislaða, filmuhúðaðar töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hlið töflunnar og „62L“ á hinni hlið töflunnar. Yeytuo er afgreitt í glasi með 4 töflum. Hvert glas inniheldur rakadrægt kísilgel sem verður að geyma í glasinu til að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka og ekki má gleypa það.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM ÓSK UM EINS ÁRS MARKAÐSVERND

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúrræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.