

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose contiene lenacapavir sodico equivalente a 463,5 mg di lenacapavir in 1,5 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione trasparente, da gialla a marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yeytuo iniettabile è indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale in adulti e adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg con un rischio aumentato di acquisizione di HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yeytuo deve essere prescritto da un medico esperto nella gestione della prevenzione dell'HIV.

Ogni iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Tutti i soggetti devono essere sottoposti a test per l'HIV-1 prima di iniziare la terapia con lenacapavir, prima di ogni iniezione successiva e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il test combinato antigene/anticorpo e il test basato sull'HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici prescrittori di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test basato sull'HIV-RNA sarà disponibile dopo l'inizio della terapia con lenacapavir. Se la strategia combinata che comprenda entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Prima di iniziare la terapia con Yeytuo, gli operatori sanitari devono identificare i soggetti per i quali lo schema posologico richiesto iniziale e di proseguimento ogni 6 mesi delle iniezioni è appropriato e informare i soggetti dell'importanza di attenersi alle visite programmate per la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Lo schema posologico negli adulti e negli adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg consiste in una dose iniziale obbligatoria (iniezioni sottocutanee e compresse orali) seguita da una dose di proseguimento ogni 6 mesi (iniezioni sottocutanee) (Tabella 1).

Le compresse orali possono essere assunte con o senza cibo (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Yeytuo compresse).

Tabella 1: Schema posologico per l'inizio e il proseguimento del trattamento con lenacapavir

Momento temporale	
Dose di lenacapavir: inizio^a	
Giorno 1	927 mg mediante iniezione sottocutanea (2 iniezioni da 1,5 mL ^b) 600 mg per via orale (2 compresse da 300 mg)
Giorno 2	600 mg per via orale (2 compresse da 300 mg)
Dose di lenacapavir: proseguimento	
Ogni 6 mesi (26 settimane) ^c +/- 2 settimane	927 mg mediante iniezione sottocutanea (2 iniezioni da 1,5 mL ^b)

a Lo schema posologico completo di inizio, costituito da iniezioni sottocutanee e compresse orali, è obbligatorio; l'efficacia di lenacapavir è stata stabilita solo con questo schema posologico.

b Due iniezioni, la seconda delle quali effettuata ad almeno 5 centimetri dalla prima (vedere Modo di somministrazione).

c Dalla data dell'ultima iniezione.

Dose dimenticata

Iniezioni ritardate previste

Durante il periodo di proseguimento, se si prevede che l'iniezione programmata a 6 mesi venga posticipata di più di 2 settimane, le compresse di lenacapavir possono essere utilizzate come trattamento orale sostitutivo temporaneo (fino a 6 mesi se necessario), fino alla ripresa delle iniezioni. Il trattamento orale sostitutivo deve essere iniziato entro 26-28 settimane dall'ultima iniezione. Lo schema posologico è di 300 mg (1 compressa) da assumere per via orale una volta ogni 7 giorni. Riprendere le iniezioni di proseguimento entro 7 giorni dall'ultima dose orale (vedere Tabella 1).

Iniezioni saltate

Durante il periodo di proseguimento, se sono trascorse più di 28 settimane dall'ultima iniezione e le compresse di lenacapavir non sono state assunte come trattamento orale sostitutivo, riprendere lo schema posologico di inizio dal giorno 1 (vedere Tabella 1).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di lenacapavir in soggetti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). Lenacapavir non è stato studiato nei soggetti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min o in terapia di sostituzione renale) (vedere paragrafo 5.2); pertanto, lenacapavir deve essere usato con cautela in questi soggetti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (ChildPugh classe A o B). Lenacapavir non è stato studiato nei soggetti con compromissione epatica severa (ChildPugh classe C) (vedere paragrafo 5.2); pertanto, lenacapavir deve essere usato con cautela in questi soggetti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lenacapavir nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Le iniezioni di lenacapavir devono essere somministrate esclusivamente per via sottocutanea nell'addome o nella coscia (due iniezioni, la seconda iniezione ad almeno 5 centimetri dalla prima) da un operatore sanitario (vedere paragrafo 6.6). NON somministrare per via intradermica (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni relative alla preparazione e alla somministrazione, vedere il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso". Le "Istruzioni per l'uso" sono fornite anche nella scheda contenuta nel kit delle iniezioni.

Dopo l'iniezione di lenacapavir, si forma un deposito sottocutaneo da cui lenacapavir viene rilasciato lentamente dalla sede di somministrazione. In alcuni soggetti, questo può portare alla formazione di un nodulo nella sede di iniezione (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso in soggetti con stato HIV-1 sconosciuto (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1, ad esempio:

- antimicobatterici: rifampicina;
- anticonvulsivanti; carbamazepina, fenitoina;
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

(vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Strategia di prevenzione

Yeytuo deve essere utilizzato solo per prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 in soggetti nei quali è stata confermata la negatività all'HIV. Lo stato di negatività all'HIV-1 deve essere confermato prima di iniziare la terapia con lenacapavir. I soggetti devono essere sottoposti nuovamente al test per l'HIV-1 prima di ogni successiva iniezione di lenacapavir e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato.

Se si sospetta un'esposizione recente (<1 mese) all'HIV-1 o sono presenti sintomi clinici compatibili con un'infezione acuta da HIV-1, lo stato dell'HIV-1 deve essere riconfermato.

Yeytuo deve essere usato per prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 nell'ambito di una strategia volta a ridurre il rischio di infezioni trasmesse per via sessuale (IST). Devono essere individuati i soggetti per i quali il regime posologico richiesto iniziale e di proseguimento ogni 6 mesi è appropriato. La mancata aderenza allo schema posologico iniziale e di proseguimento richiesto (vedere paragrafo 4.2) può portare all'acquisizione di HIV-1. Devono essere forniti consulenza e supporto ai soggetti in merito all'adesione al programma di somministrazione di lenacapavir, all'uso di altre misure per prevenire le STI e all'importanza di sottoporsi al test per l'HIV-1 e altre STI.

Le concentrazioni plasmatiche medie di lenacapavir associate ad un'attività antivirale significativa sono state raggiunte entro il Giorno 2 della dose iniziale richiesta e sono state mantenute per tutto l'intervallo di somministrazione di 26 settimane (vedere paragrafo 5.2). Il tempo esatto dall'inizio della terapia con lenacapavir per PrEP HIV-1 alla massima protezione contro l'infezione da HIV-1 non è noto.

Rischio di resistenza

Lenacapavir potrebbe non essere sempre efficace nel prevenire l'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1). Esiste il rischio di sviluppare resistenza a lenacapavir se un individuo contrae l'HIV-1 prima o durante la somministrazione di Yeytuo, oppure dopo l'interruzione del trattamento con Yeytuo. Per ridurre al minimo questo rischio, è essenziale confermare lo stato di negatività all'HIV-1 prima di ogni iniezione successiva e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato. Yeytuo da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e sono emerse mutazioni in alcuni soggetti con infezione da HIV-1 non rilevata che assumevano solo Yeytuo. I soggetti a cui è stata confermata l'infezione da HIV-1 devono iniziare immediatamente un trattamento completo contro l'HIV-1 per ridurre il rischio di sviluppare resistenza.

Proprietà a lunga durata d'azione

Le concentrazioni residue di lenacapavir possono rimanere nella circolazione sistemica degli individui per periodi prolungati (fino a 12 mesi o più).

Tali concentrazioni possono influenzare le esposizioni ad altri medicinali (ossia, substrati del CYP3A e/o P-gp sensibili) iniziati entro 9 mesi dall'ultima dose sottocutanea somministrata di lenacapavir (vedere paragrafo 4.5).

Se lenacapavir viene interrotto ed è clinicamente appropriato continuare la PrEP, devono essere prese in considerazione forme alternative di PrEP, da iniziare entro 28 settimane dall'ultima iniezione di lenacapavir.

Reazioni in sede di iniezione

Reazioni in sede di iniezione con somministrazione impropria

La somministrazione impropria (iniezione intradermica) è stata associata a gravi reazioni in sede di iniezione, comprese necrosi e ulcera. Le iniezioni di Yeytuo devono essere somministrate solo per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2).

Noduli e indurimenti in sede di iniezione a risoluzione lenta o che non si risolvono

La somministrazione di Yeytuo può provocare reazioni locali in sede di iniezione (ISR), tra cui noduli e indurimenti. L'operatore sanitario deve informare i pazienti che i noduli e gli indurimenti in sede di iniezione potrebbero richiedere più tempo per risolversi rispetto ad altre ISR o potrebbero non risolversi (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo che determina la persistenza dei noduli in sede di iniezione in alcuni soggetti non è del tutto compreso, ma potrebbe essere correlato alla presenza del deposito sottocutaneo del farmaco e a una risposta da corpo estraneo associata in sede di iniezione. Le ISR non risolte devono essere sottoposte a monitoraggio clinico.

Co-somministrazione con altri medicinali

La co-somministrazione con medicinali che sono induttori moderati del CYP3A e della P-gp non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A, della Pgp e dell'UGT1A1 (ossia, di tutte le 3 vie) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di lenacapavir

Lenacapavir è un substrato di CYP3A, P-gp e UGT1A1. Potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir, con conseguente riduzione dell'efficacia di lenacapavir. La somministrazione concomitante di lenacapavir con potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Induttori moderati di CYP3A e P-gp possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir. La somministrazione concomitante di lenacapavir con induttori moderati di CYP3A e P-gp non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Potenti inibitori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 (ossia, di tutte le 3 vie) possono aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir; pertanto, la co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Potenti inibitori solo del CYP3A4 o potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp insieme non determinano un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a lenacapavir.

Effetto di lenacapavir sulla farmacocinetica di altri medicinali

Lenacapavir è un inibitore moderato del CYP3A e un inibitore della P-gp. Si raccomanda cautela se lenacapavir viene co-somministrato in combinazione a un substrato del CYP3A e/o della P-gp sensibile con uno stretto indice terapeutico. Lenacapavir non è considerato un inibitore clinicamente significativo della BCRP e non inibisce l'OATP.

I dati clinici dell'effetto su lenacapavir dell'interazione farmacologica provengono da studi con lenacapavir orale. Non sono disponibili dati clinici sull'interazione farmacologica di lenacapavir sottocutaneo.

Tabella 2: Interazioni tra Yeytuo e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Yeytuo
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg una volta al giorno) (potente induttore del CYP3A e un induttore della P-gp e della UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interazione non studiata. La co-somministrazione di rifabutina o rifapentina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Yeytuo
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Fenitoina	Interazione non studiata. La co-somministrazione di carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina con lenacapavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbitale		La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Devono essere presi in considerazione anticonvulsivanti alternativi.
PRODOTTI FITOTERAPICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. La co-somministrazione dell'Erba di San Giovanni può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
AGENTI ANTIRETROVIRALI		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore di UGT1A1 e P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	La co-somministrazione di lenacapavir e potenti inibitori del CYP3A, della P-gp e dell'UGT1A1 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg una volta al giorno) (induttore moderato del CYP3A e induttore della P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore della P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore e induttore della P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir alafenamide ^{c,e} (25 mg) (substrato della P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di tenofovir alafenamide.
ERGOT-DERIVATI		
Diidroergotamina Ergotamina	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Deve essere esercitata cautela in caso di co-somministrazione di lenacapavir con diidroergotamina o ergotamina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Yeytuo
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche degli inibitori di PDE-5 possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Uso di inibitori di PDE-5 per l'ipertensione arteriosa polmonare: la co-somministrazione con tadalafil non è raccomandata. Uso di inibitori di PDE-5 per la disfunzione erettile: Sildenafil: si raccomanda una dose iniziale di 25 mg. Vardenafil: non più di 5 mg in un periodo di 24 ore. Tadalafil: - Per l'uso secondo necessità: non oltre 10 mg ogni 72 ore - Per l'uso una volta al giorno: una dose non superiore a 2,5 mg
CORTICOSTEROIDI (sistemici)		
Desametasone Idrocortisone/cortisone	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir. Le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir possono diminuire in caso di co-somministrazione con desametasone sistemico.	La co-somministrazione di lenacapavir con corticosteroidi, le cui esposizioni sono significativamente aumentate dagli inibitori del CYP3A, può aumentare il rischio di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. Iniziare con la dose iniziale più bassa e titolare con cautela monitorando la sicurezza. È opportuno esercitare cautela in caso di co-somministrazione di lenacapavir con desametasone sistemico, in particolare per l'uso a lungo termine. Devono essere presi in considerazione corticosteroidi alternativi.
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		
Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Iniziare la lovastatina e la simvastatina alla dose iniziale più bassa e titolare con cautela monitorando la sicurezza (per es. miopatia).
Atorvastatina		Non è necessario alcun aggiustamento della dose di atorvastatina.
Pitavastatina ^{c,e} (2 mg singola dose; simultaneamente o 3 giorni dopo lenacapavir) (substrato di OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{c,e} (5 mg singola dose) (substrato di BCRP e OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Yeytuo
ANTIARITMICI		
Digossina	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica della digossina può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	È opportuno esercitare cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg singola dose; orale; somministrazione simultanea) (substrato del CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-idrossimidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	È opportuno esercitare cautela in caso di co-somministrazione di midazolam o triazolam con lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg singola dose; orale; 1 giorno dopo lenacapavir) (substrato del CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-idrossimidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica di triazolam può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	
ANTICOAGULANTI		
Anticoagulanti orali diretti (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica dei DOAC può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	A causa del potenziale rischio di sanguinamento, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose del DOAC. Per ulteriori informazioni sull'uso in associazione a inibitori della P-gp e/o a inibitori moderati del CYP3A, leggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del DOAC.
ANTIFUNGINI		
Voriconazolo ^{a,b,h} (400 mg due volte al giorno/200 mg due volte al giorno) (potente inibitore del CYP3A)	Lenacapavir: AUC:↑ 41% C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir.
Itraconazolo Ketaconazolo	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica di lenacapavir può essere aumentata in caso di co-somministrazione con itraconazolo o ketoconazolo.	
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una volta al giorno, 2 ore prima di lenacapavir)	Famotidina: AUC:↑ 28% C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famotidina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Yeytuo
CONTRACCETTIVI ORALI O A LUNGA DURATA D'AZIONE		
Contraccettivi a lunga durata d'azione: Medrossiprogesterone acetato Etonogestrel Noretisterone enantato	I dati osservati non indicano modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione ai contraccettivi a lunga durata d'azione.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali o a lunga durata d'azione.
Contraccettivi orali: Etinilestradiolo Progestinici	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche dei contraccettivi orali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	
ORMONI DI AFFERMAZIONE DI GENERE (femminilizzanti o mascolinizzanti)		
Estradiolo Testosterone	I dati osservati non indicano modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione all'estradiolo e al testosterone.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di queste terapie ormonali.
Anti-androgeni Progestogeni	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	

- a A digiuno.
- b Questo studio è stato condotto usando lenacapavir 300 mg dose singola somministrato per via orale.
- c A stomaco pieno.
- d Questi medicinali antiretrovirali sono sonde per gli enzimi/trasportatori indicati e non devono essere somministrati in concomitanza con lenacapavir per la PrEP.
- e Questo studio è stato condotto usando lenacapavir 600 mg dose singola dopo un regime di carico di 600 mg due volte al giorno per 2 giorni; con ogni medicinale co-somministrato sono state somministrate dosi singole di 600 mg per via orale di lenacapavir.
- f Tenofovir alafenamide viene convertito in tenofovir *in vivo*.
- g Il principale metabolita attivo di midazolam.
- h Questo studio è stato condotto usando una dose di carico di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno per un giorno, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Soggetti in età fertile

I soggetti in età fertile devono essere informati in merito alle proprietà a lunga durata d'azione dell'iniezione di lenacapavir.

Se una persona pianifica una gravidanza, è opportuno discutere i benefici e i rischi dell'inizio o della prosecuzione dell'assunzione di Yeytuo durante la gravidanza.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lenacapavir nelle donne in gravidanza sono limitati (130 esiti di nascita). I tassi di esiti avversi relativi alla gravidanza nelle partecipanti che hanno assunto Yeytuo sono risultati simili ai tassi di base riportati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Yeytuo durante la gravidanza può essere presa in considerazione se il beneficio atteso supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Lenacapavir è presente nel latte materno. Lenacapavir è stato rilevato a livelli bassi nei neonati allattati al seno da donne rimaste incinte durante il trattamento con Yeytuo (vedere paragrafo 5.2). Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di lenacapavir su neonati/lattanti.

Yeytuo può essere preso in considerazione durante l'allattamento se il beneficio atteso supera il potenziale rischio per il lattante.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di lenacapavir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di lenacapavir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Yeytuo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune negli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2 è stata la reazione in sede di iniezione (rispettivamente 71% e 85%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Elenco tabulato delle reazioni avverse

Frequenza ^a	Reazione avversa
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune	reazioni in sede di iniezione ^b

a Frequenza basata su tutti gli eventi avversi negli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2 (vedere paragrafo 5.1) attribuiti a lenacapavir (o alla procedura) dallo sperimentatore.

b Include nodulo in sede di iniezione, dolore, indurimento, eritema, tumefazione, prurito, lividi, calore, alterazione del colore, edema, ulcera, ematoma, emorragia e fastidio.

Descrizione delle reazioni avverse associate all'iniezione

Reazioni locali in sede di iniezione (ISR)

PURPOSE 1

Nello studio PURPOSE 1, il 71% dei partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir ha manifestato ISR, rispetto al 38% dei partecipanti che hanno ricevuto iniezioni di placebo (ed emtricitabina/tenofovir alafenamide [FTC/TAF] o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato [FTC/TDF]). La maggior parte dei partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir ha manifestato ISR di gravità lieve (Grado 1, 50%) o moderata (Grado 2, 21%). ISR di Grado 3 sono state riportate in 4 partecipanti (0,2%) e includevano ulcera e nodulo. Lenacapavir è stato interrotto a causa di ISR in 4 partecipanti (0,2%).

Noduli: nel 66% dei partecipanti trattati con lenacapavir è stato segnalato un nodulo in sede di iniezione, che si è risolto più lentamente rispetto ad altre ISR. La durata mediana dei noduli è stata di

274 (180; 407) giorni. Degli eventi di nodulo in sede di iniezione associati alle iniezioni di lenacapavir del Giorno 1, il 70% si è risolto entro un tempo mediano di 276 giorni.

Altre ISR: le altre ISR riportate in oltre il 2% dei partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir sono state dolore (34%), tumefazione (5%), indurimento (4%) e prurito (3%). La durata mediana delle ISR, escludendo noduli e indurimenti, è stata di 9 giorni (da 4 a 30).

PURPOSE 2

Nello studio PURPOSE 2, l'85% dei partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir ha manifestato ISR, rispetto al 70% dei partecipanti che hanno ricevuto iniezioni di placebo (e FTC/TDF). La maggior parte dei partecipanti ha manifestato ISR di gravità lieve (Grado 1, 66%) o moderata (Grado 2, 18%). ISR di Grado 3 sono state riportate in 14 partecipanti (0,6%) e includevano ulcera, dolore, eritema, edema e dermatite. Lenacapavir è stato interrotto a causa di ISR in 26 partecipanti (1,2%).

Noduli: nel 65% dei partecipanti è stato segnalato un nodulo in sede di iniezione, che si è risolto più lentamente rispetto ad altre ISR. La durata mediana dei noduli è stata di 239 (163; 362) giorni. Degli eventi di nodulo in sede di iniezione associati alle iniezioni di lenacapavir del Giorno 1, il 70% si è risolto entro un tempo mediano di 269 giorni.

Altre ISR: le altre ISR riportate in oltre il 2% dei partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir sono state dolore (58%), eritema (18%), indurimento (16%), tumefazione (7%), prurito (4%), lividi (3%) e calore (2%). La durata mediana delle ISR, escludendo noduli e indurimenti, è stata di 4 giorni (da 2 a 8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di lenacapavir è stata valutata in 59 adolescenti di età compresa tra 16 e < 18 anni e di peso $\geq$ 35 kg negli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2. Le reazioni avverse negli adolescenti sono risultate coerenti con quelle osservate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il soggetto per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di un sovradosaggio di Yeytuo consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del soggetto. Poiché lenacapavir si lega in gran parte alle proteine, è improbabile che venga eliminato in maniera significativa con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX31

Meccanismo d'azione

Lenacapavir è un inibitore selettivo multistadio della funzione del capsido dell'HIV-1 che si lega direttamente all'interfaccia tra le subunità proteiche del capsido (CA). Lenacapavir inibisce la replicazione dell'HIV-1 interferendo con molti stadi essenziali del ciclo di vita del virus, inclusa la

captazione nucleare mediata dal capsido del DNA provirale dell'HIV-1 (impedendo alle proteine di importazione nel nucleo di legarsi al capsido), l'assemblaggio del virus e il rilascio (interferendo con il funzionamento di Gag/GagPol, che riduce la produzione di subunità del CA), e la formazione del nucleo del capsido (riducendo la velocità di associazione delle subunità del capsido, il che genera capsidi malformati).

Attività antivirale e selettività *in vitro*

L'attività antivirale di lenacapavir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori della CE₅₀ e della selettività (CC₅₀/CE₅₀) per il virus dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (wild-type, WT) erano compresi, rispettivamente, tra 30 e 190 pM e tra 140 000 e > 1 670 000. La CE₉₅ di lenacapavir aggiustata per le proteine era 4 nM (3,87 ng/mL) nella linea cellulare dei linfociti T MT-4 per il virus dell'HIV-1 wild-type.

Lenacapavir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare nei confronti di tutti i gruppi HIV-1 (M, N, O), compresi i sottotipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G e H.

Lenacapavir ha mostrato un'attività da 15 a 25 volte inferiore nei confronti degli isolati di HIV-2 rispetto agli isolati di HIV-1.

Resistenza

Coltura cellulare

Varianti di HIV-1 con ridotta suscettibilità a lenacapavir sono state selezionate in coltura cellulare. In selezioni della resistenza *in vitro* con lenacapavir sono state identificate 7 mutazioni nel CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, singolarmente o in doppio. La suscettibilità fenotipica a lenacapavir era ridotta da 4 a > 3 226 volte rispetto al virus WT.

Negli studi clinici

Si sono verificate 2 infezioni incidenti (infezioni verificatesi dopo l'inizio della terapia con lenacapavir per la PrEP dell'HIV-1) tra i partecipanti al gruppo con lenacapavir dello studio PURPOSE 1. Entrambe le infezioni si sono verificate dopo l'analisi primaria. La genotipizzazione del virus in uno dei partecipanti non ha rivelato sostituzioni del capsido associate alla resistenza a lenacapavir. Il secondo partecipante aveva cariche virali troppo basse per la genotipizzazione.

Si sono verificate 3 infezioni incidenti tra i partecipanti al gruppo lenacapavir dello studio PURPOSE 2. Una delle infezioni si è verificata dopo l'analisi primaria. Sono state rilevate sostituzioni associate alla resistenza a lenacapavir nei virus dei 3 partecipanti, 2 con N74D e 1 con Q67H/K70R.

Resistenza crociata

L'attività antivirale *in vitro* di lenacapavir è stata determinata nei confronti di un ampio spettro di isolati di HIV-1 di pazienti e mutanti sito-specifici di HIV-1 con resistenza alle 4 classi principali di agenti antiretrovirali (NRTI, NNRTI, INSTI e PI; n = 58), nonché ai virus resistenti agli inibitori della maturazione (n = 32) e ai virus resistenti alla classe degli inibitori dell'ingresso (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc ed enfuvirtide; n = 42). Questi dati indicavano che lenacapavir ha conservato la piena attività nei confronti di tutte le varianti testate, dimostrando in questo modo un profilo di resistenza non sovrapposto. Inoltre, l'attività antivirale di lenacapavir negli isolati di pazienti non era influenzata dalla presenza di polimorfismi Gag che si verificano naturalmente.

Effetti sull'elettrocardiogramma

In uno studio del QT/QTc con disegno parallelo, lenacapavir non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'intervallo QTcF. A esposizioni di lenacapavir sovraterapeutiche (16 volte superiori alle esposizioni terapeutiche di lenacapavir), l'aumento medio previsto (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QTcF è stato di 2,6 (4,8) msec e non è stata rilevata alcuna

associazione ($p = 0,36$) tra le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir osservate e la variazione del QTcF.

Dati clinici

L'efficacia e la sicurezza di lenacapavir nel prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 sono state valutate in due studi multinazionali randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo (PURPOSE 1 e PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Questo studio è stato condotto su donne cisgender sessualmente attive. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere lenacapavir secondo lo schema posologico raccomandato (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2; $n = 2\,134$), FTC/TAF una volta al giorno ($n = 2\,136$) o FTC/TDF una volta al giorno ($n = 1\,068$) in un rapporto 2:2:1.

L'età mediana delle partecipanti era di 21 anni (intervallo: 16-26) e il 99,9% era nero. Le caratteristiche al basale dei partecipanti randomizzati erano simili a quelle della popolazione sottoposta a screening.

L'efficacia di lenacapavir è stata stabilita confrontando l'incidenza dell'HIV-1 nel gruppo trattato con lenacapavir con quella nel gruppo trattato con FTC/TDF. Non sono state osservate infezioni da HIV-1 incidenti in nessuno (0%) dei partecipanti del gruppo trattato con lenacapavir rispetto a 16 (1,5%) partecipanti del gruppo FTC/TDF. Lenacapavir ha dimostrato superiorità con una riduzione del 100% del rischio di acquisizione dell'HIV-1 rispetto a FTC/TDF (Tabella 4).

Tabella 4: Esiti complessivi in relazione all'infezione da HIV-1 nello studio PURPOSE 1

	Lenacapavir $n = 2\,134$	FTC/TDF $n = 1\,068$	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Anni-persona	1 939	949	-
Infezioni da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

IC = intervallo di confidenza

PURPOSE 2

Questo studio è stato condotto su uomini cisgender sessualmente attivi, donne transgender, uomini transgender e individui di genere non binario. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere lenacapavir secondo lo schema posologico raccomandato (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2; $n = 2\,179$) o FTC/TDF una volta al giorno ($n = 1\,086$) in un rapporto 2:1.

L'età mediana dei partecipanti era di 29 anni (intervallo: 17-74); il 33% era bianco, il 27% era nero, il 13% era asiatico, il 63% era ispanico/latino; il 22% si identificava come di genere diverso (donne transgender, uomini transgender e persone di genere non binario) e l'1% aveva più di 65 anni. Le caratteristiche al basale dei partecipanti randomizzati erano simili a quelle della popolazione sottoposta a screening.

L'efficacia di lenacapavir è stata stabilita confrontando l'incidenza dell'HIV-1 nel gruppo trattato con lenacapavir con quella nel gruppo trattato con FTC/TDF. Sono state osservate infezioni da HIV-1 incidenti in 2 (0,1%) partecipanti del gruppo trattato con lenacapavir rispetto a 9 (0,8%) partecipanti del gruppo FTC/TDF. Lenacapavir ha dimostrato superiorità con una riduzione dell'89% rispetto a FTC/TDF (Tabella 5). Le infezioni da HIV-1 nei due partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir sono state diagnosticate utilizzando test sierologici standard per l'HIV.

Tabella 5: Esiti complessivi in relazione all'infezione da HIV-1 nello studio PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Anni-persona	1 938	967	-
Infezioni da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC = intervallo di confidenza

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con lenacapavir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrazione sottocutanea

La biodisponibilità assoluta di lenacapavir dopo somministrazione sottocutanea è stata del 91% sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Lenacapavir somministrato per via sottocutanea forma un deposito da cui lenacapavir viene rilasciato lentamente dalla sede di somministrazione, con concentrazioni plasmatiche di picco che si verificano 84 giorni dopo la dose.

Somministrazione orale

Lenacapavir viene assorbito dopo somministrazione orale con il picco di concentrazione plasmatica che si osserva circa 4 ore dopo la somministrazione di lenacapavir. La biodisponibilità assoluta in seguito a somministrazione orale di lenacapavir è bassa sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione (circa dal 4 al 7%). Lenacapavir è un substrato della P-gp.

Rispetto alle condizioni di digiuno, la AUC, C_{max} e T_{max} di lenacapavir erano comparabili dopo un pasto a ridotto contenuto lipidico (~400 kcal, 25% di lipidi) o un pasto a elevato contenuto lipidico (~1 000 kcal, 50% di lipidi). Lenacapavir orale può essere somministrato con o senza cibo.

Parametri farmacocinetici

Le stime dei parametri farmacocinetici della popolazione di lenacapavir in seguito a somministrazione orale e sottocutanea a partecipanti adulti e adolescenti (di peso pari ad almeno 35 kg) sono riportate nella Tabella 6. Esposizioni simili si ottengono quando lenacapavir viene somministrato per via sottocutanea nell'addome o nella coscia.

Tabella 6: Parametri farmacocinetici di lenacapavir in seguito a somministrazione orale e sottocutanea a partecipanti adulti e adolescenti che ricevono Yeytuo

Media parametro (%CV) ^{a,b}	Dal giorno 1 alla fine della settimana 26	Stato stazionario
AUC _{tau} (h•ng/mL)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/mL)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/mL)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = coefficiente di variazione

a Esposizioni simulate utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione.

b Le concentrazioni plasmatiche medie di lenacapavir hanno raggiunto un quoziente inibitorio pari a 4 (IQ4; 4 volte maggiore rispetto alla concentrazione *in vitro* efficace del 95% aggiustata per le proteine) associato a un'attività antivirale significativa entro il giorno 2 della dose iniziale richiesta e mantenuto al di sopra di IQ4 durante l'intervallo di somministrazione di 26 settimane.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di lenacapavir era di 1 657 litri, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Lenacapavir è altamente legato alle proteine plasmatiche (99,8%).

Biotrasformazione

Dopo una singola dose endovenosa di lenacapavir radiomarcato in soggetti sani, il 76% della radioattività totale è stato recuperato nelle feci e < 1% nelle urine. Lenacapavir immodificato era la frazione predominante nel plasma (69%) e nelle feci (33%). Il metabolismo ha rivestito un ruolo minore nell'eliminazione di lenacapavir. Lenacapavir è stato metabolizzato mediante ossidazione, N-dealchilazione, idrogenazione, idrolisi delle ammidi, glucoronidazione, coniugazione degli esosi, coniugazione dei pentosi e coniugazione del glutathione; principalmente attraverso il CYP3A e l'UGT1A1. Nessun metabolita singolo circolante rappresentava > 10% dell'esposizione plasmatica correlata al farmaco.

Eliminazione

L'emivita mediana dopo somministrazione orale e sottocutanea era compresa, rispettivamente, tra 10 e 12 giorni e tra 8 e 12 settimane. La clearance sistemica di lenacapavir è stata di 3,4 L/h sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica a dosi singole di lenacapavir in seguito a somministrazione orale è non lineare e meno che proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 50 a 1 800 mg.

La farmacocinetica a dosi singole di lenacapavir dopo iniezione sottocutanea (309 mg/mL) è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 309 a 927 mg.

Altre popolazioni speciali

Età, sesso, identità di genere, popolazione, etnia e peso

L'analisi farmacocinetica di popolazione basata sui dati provenienti da studi clinici su adulti, incluso un numero limitato di partecipanti anziani (n = 19; da ≥ 65 a 78 anni), e adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg non ha identificato differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a lenacapavir in base a età, sesso assegnato alla nascita, identità di genere, popolazione, etnia o peso.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di una singola dose orale di 300 mg di lenacapavir è stata valutata in uno studio di fase 1 dedicato condotto in partecipanti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B). Le esposizioni medie a lenacapavir (totale e non legato) per la AUC_{inf} e la C_{max} sono risultate, rispettivamente, da 1,47 a 2,84 volte e da 2,61 a 5,03 volte superiori nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) rispetto ai partecipanti con funzione epatica normale. Tuttavia, questo aumento non è considerato clinicamente rilevante in base alla relazione esposizione-risposta di lenacapavir. La farmacocinetica di lenacapavir non è stata studiata nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di una singola dose orale di 300 mg di lenacapavir è stata valutata in uno studio dedicato condotto in partecipanti con compromissione renale severa (clearance stimata della creatinina ≥ 15 e < 30 mL/minuto). Le esposizioni a lenacapavir erano aumentate (rispettivamente, 84% e 162% per la AUC_{inf} e la C_{max}) nei partecipanti con compromissione renale severa rispetto ai partecipanti con funzione renale normale; tuttavia, l'aumento non è stato considerato clinicamente rilevante. La farmacocinetica di lenacapavir non è stata studiata nei soggetti con nefropatia allo stadio terminale, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2). Poiché lenacapavir è legato alle proteine per il 99,8% circa, è improbabile che la dialisi alteri le esposizioni a lenacapavir.

Gravidanza

Non sono state osservate modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione a lenacapavir durante la gravidanza e il postpartum rispetto all'esposizione a lenacapavir nelle partecipanti non in gravidanza.

Allattamento

Il rapporto tra la concentrazione mediana (Q1, Q3) di lenacapavir nel latte materno umano e nel plasma materno nelle partecipanti ($n = 102$ coppie abbinate) che hanno assunto Yeytuo è risultato pari a 0,52 (0,38; 0,77). La concentrazione plasmatica mediana (Q1, Q3) nei lattanti ($n = 98$) era pari a 1,63 ng/mL (0,87; 2,85), mentre la concentrazione plasmatica materna mediana (Q1, Q3) corrispondente ($n = 96$) era pari a 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Il rapporto plasmatico mediano (Q1, Q3) lattante-madre per lenacapavir nei lattanti ($n = 98$ coppie abbinate) allattati al seno da partecipanti che assumevano Yeytuo è risultato pari a 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Lenacapavir non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità.

Lenacapavir non è risultato cancerogeno in uno studio, su topo transgenico rasH2, della durata di 6 mesi a dosi fino a 300 mg/kg/dose una volta ogni 13 settimane, con conseguente esposizione di circa 88 volte l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata (RHD).

In uno studio sulla cancerogenicità nei ratti della durata di 2 anni, negli animali trattati con 927 mg/kg/dose ogni 13 settimane sono stati osservati sarcomi primari sottocutanei indotti dal trattamento con lenacapavir associati a fibrosi e infiammazione nelle sedi di iniezione. 11/110 animali hanno manifestato sarcomi alla dose elevata laddove ogni animale ha avuto fino a 16 sedi di iniezione – corrispondenti a un'incidenza $< 1\%$ delle sedi di iniezione totali negli animali alla dose elevata. È difficile stabilire le concentrazioni di medicinale nelle sedi di deposito dell'iniezione ma, a livello sistemico, la dose di 927 mg/kg corrisponde a 44 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Al livello della dose senza effetti avversi osservati (NOEL), 309 mg/kg/dose corrispondono a 25 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. I ratti sono predisposti alla formazione di sarcomi in sede di iniezione sottocutanea, ma non è possibile escludere una certa rilevanza clinica, tenendo conto della lunga durata del deposito del medicinale nell'uomo. Non si sono verificate neoplasie associate all'esposizione sistemica a lenacapavir a qualsiasi dose.

Nella progenie delle madri di ratti e conigli trattati con lenacapavir durante la gravidanza non sono stati rilevati effetti tossicologicamente significativi sugli endpoint dello sviluppo.

Nei ratti, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità femminile e maschile a esposizioni di lenacapavir fino a 9 volte (maschi) e 6 volte (femmine) l'esposizione nell'uomo alla RHD. Nei ratti e nei conigli, non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo embrionale a esposizioni rispettivamente fino a 20 e 159 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Nei ratti, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale a esposizioni fino a 6 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol (E1521)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dal punto di vista microbiologico, dopo che la soluzione è stata aspirata nella siringa, le iniezioni devono essere utilizzate immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C fuori dalla confezione.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yeytuo iniettabile è disponibile in due kit diversi.

Il kit per iniezione con ago per prelievo contiene:

- 2 flaconcini di vetro trasparente, ognuno contenente 1,5 mL di soluzione iniettabile. I flaconcini sono chiusi con un tappo in elastomero di gomma butilica e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo;
- 2 aghi per prelievo (da 18 gauge, 40 mm), 2 siringhe monouso e 2 aghi di sicurezza per iniezione sottocutanea (da 22 gauge, 13 mm).

Il kit per iniezione con ago di sicurezza per prelievo contiene:

- 2 flaconcini di vetro trasparente, ognuno contenente 1,5 mL di soluzione iniettabile. I flaconcini sono chiusi con un tappo in elastomero di gomma butilica e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo;
- 2 aghi di sicurezza per prelievo (da 18 gauge, 40 mm), 2 siringhe monouso e 2 aghi di sicurezza per iniezione sottocutanea (da 22 gauge, 13 mm).

Il kit per iniezione con ago per prelievo contiene aghi per prelievo che possono essere forniti con o senza sistema di protezione dell'ago. La presenza o l'assenza di un sistema di protezione dell'ago non modifica il modo in cui viene preparata l'iniezione di Yeytuo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Utilizzare una tecnica asettica. Ispezionare visivamente la soluzione nei flaconcini per rilevare eventuale particolato e scolorimento prima della somministrazione. Yeytuo iniettabile è una soluzione da gialla a marrone. Non usare Yeytuo iniettabile in caso di scolorimento o in presenza di particelle estranee. Dopo che la soluzione è stata prelevata dai flaconcini, le iniezioni sottocutanee devono essere somministrate immediatamente.

I componenti del kit per iniezione sono esclusivamente monouso. L'ago da 18 gauge è solo per il prelievo. Per una dose completa sono necessarie due iniezioni da 1,5 mL.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione dell'iniezione di Yeytuo sono fornite nel foglio illustrativo (vedere Istruzioni per l'uso).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yeytuo 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene lenacapavir sodico equivalente a 300 mg di lenacapavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

Compresse beige, a forma di capsula, rivestite con film, da 10 mm x 21 mm, con impresso "GSI" su un lato e "62L" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yeytuo compresse è indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (PrEP) per ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e negli adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg con un rischio aumentato di acquisizione di HIV-1 per:

- carico orale
 - trattamento orale sostitutivo
- (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yeytuo deve essere prescritto da un medico esperto nella gestione della prevenzione dell'HIV.

Tutti i soggetti devono essere sottoposti a test per l'HIV-1 prima di iniziare la terapia con lenacapavir e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il test combinato antigene/anticorpo e il test basato sull'HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici prescrittori di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test basato sull'HIV-RNA sarà disponibile dopo l'inizio della terapia con lenacapavir. Se la strategia combinata che comprenda entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Prima di iniziare la terapia con Yeytuo, gli operatori sanitari devono identificare i soggetti per i quali lo schema posologico richiesto iniziale e di proseguimento ogni 6 mesi delle iniezioni è appropriato e informare i soggetti dell'importanza di attenersi alle visite programmate per la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Lo schema posologico negli adulti e negli adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg consiste in una dose iniziale obbligatoria (iniezioni sottocutanee e compresse orali) (Tabella 1) seguita da una dose di proseguimento ogni 6 mesi (iniezioni sottocutanee).

Inizio

Il giorno 1, la dose richiesta è di 927 mg di lenacapavir somministrati tramite iniezione sottocutanea e 600 mg assunti per via orale. Il giorno 2, la dose richiesta è 600 mg assunti oralmente.

Tabella 1: Schema posologico per l'inizio del trattamento con lenacapavir

Momento temporale	
Dose di lenacapavir: inizio ^a	
Giorno 1	927 mg mediante iniezione sottocutanea (2 iniezioni da 1,5 mL ^b) 600 mg per via orale (2 compresse da 300 mg)
Giorno 2	600 mg per via orale (2 compresse da 300 mg)

a Lo schema posologico completo di inizio, costituito da iniezioni sottocutanee e compresse orali, è obbligatorio; l'efficacia di lenacapavir è stata stabilita solo con questo schema posologico.

b Due iniezioni, la seconda delle quali effettuata ad almeno 5 centimetri dalla prima (vedere Modo di somministrazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Yeytuo soluzione iniettabile).

Dose di inizio saltata

Se si salta la dose orale iniziale del giorno 1 o del giorno 2 (600 mg), questa deve essere assunta il prima possibile. Le dosi del giorno 1 e del giorno 2 non devono essere assunte lo stesso giorno.

Iniezioni ritardate previste

Durante il periodo di proseguimento, se si prevede che l'iniezione programmata a 6 mesi venga posticipata di più di 2 settimane, le compresse di lenacapavir possono essere utilizzate per il trattamento orale sostitutivo temporaneo (fino a 6 mesi se necessario), fino alla ripresa delle iniezioni. Il trattamento orale sostitutivo deve essere iniziato entro 26-28 settimane dall'ultima iniezione. Lo schema posologico è di 300 mg (1 compressa) da assumere per via orale una volta ogni 7 giorni. Riprendere la somministrazione delle iniezioni di proseguimento entro 7 giorni dall'ultima dose orale.

Vomito

Se il soggetto vomita entro 3 ore dall'assunzione di una dose orale di lenacapavir, deve assumere un'altra dose orale. Se il soggetto vomita dopo più di 3 ore dall'assunzione di una dose orale di lenacapavir, non ha bisogno di assumere un'altra dose orale di lenacapavir e deve proseguire con il regime di dosaggio programmato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di lenacapavir in soggetti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). lenacapavir non è stato studiato nei soggetti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min o in terapia di sostituzione renale) (vedere paragrafo 5.2); pertanto, lenacapavir deve essere usato con cautela in questi soggetti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B). Lenacapavir non è stato studiato nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2); pertanto, lenacapavir deve essere usato con cautela in questi soggetti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lenacapavir nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Lenacapavir compresse deve essere assunto oralmente con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata poiché gli effetti sull'assorbimento di lenacapavir non sono stati studiati. Chi non riesce a deglutire la compressa intera può dividerla a metà e prendere le due parti una dopo l'altra, assicurandosi di assumere immediatamente l'intera dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso in soggetti con stato HIV-1 sconosciuto (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1, ad esempio:

- antimicobatterici: rifampicina;
 - anticonvulsivanti; carbamazepina, fenitoina;
 - prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).
- (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Strategia di prevenzione

Yeytuo deve essere utilizzato solo per prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 in soggetti nei quali è stata confermata la negatività all'HIV. Lo stato di negatività all'HIV-1 deve essere confermato prima di iniziare la terapia con lenacapavir e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato nei soggetti che assumono lenacapavir.

Se si sospetta un'esposizione recente (<1 mese) all'HIV-1 o sono presenti sintomi clinici compatibili con un'infezione acuta da HIV-1, lo stato dell'HIV-1 deve essere riconfermato.

Yeytuo deve essere utilizzato per prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 nell'ambito di una strategia volta a ridurre il rischio di infezioni trasmesse per via sessuale (IST). Devono essere individuati i soggetti per i quali il regime posologico richiesto iniziale e di proseguimento ogni 6 mesi è appropriato. La mancata aderenza allo schema posologico iniziale e di proseguimento richiesto (vedere paragrafo 4.2) può portare all'acquisizione di HIV-1. Devono essere forniti consulenza e supporto ai soggetti in merito all'adesione al programma di somministrazione di lenacapavir, all'uso di altre misure per prevenire le STI e all'importanza di sottoporsi al test per l'HIV-1 e altre STI.

Le concentrazioni plasmatiche medie di lenacapavir associate ad un'attività antivirale significativa sono state raggiunte entro il Giorno 2 della dose iniziale richiesta e sono state mantenute per tutto l'intervallo di somministrazione di 26 settimane (vedere paragrafo 5.2). Il tempo esatto dall'inizio della terapia con lenacapavir per PrEP HIV-1 alla massima protezione contro l'infezione da HIV-1 non è noto.

Rischio di resistenza

Lenacapavir potrebbe non essere sempre efficace nel prevenire l'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1). Esiste il rischio di sviluppare resistenza a lenacapavir se un individuo contrae l'HIV-1 prima o durante la somministrazione di Yeytuo, oppure dopo l'interruzione del trattamento con Yeytuo. Per ridurre al minimo questo rischio, è essenziale confermare lo stato di negatività all'HIV-1 prima di ogni iniezione successiva e in altri momenti temporali quando ritenuto clinicamente appropriato. Yeytuo da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e sono emerse mutazioni in alcuni soggetti con infezione da HIV-1 non rilevata che assumevano solo Yeytuo.

I soggetti a cui è stata confermata l'infezione da HIV-1 devono iniziare immediatamente un trattamento completo contro l'HIV-1 per ridurre il rischio di sviluppare resistenza.

Co-somministrazione con altri medicinali

La co-somministrazione con medicinali che sono induttori moderati del CYP3A e della P-gp non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A, della Pgp e dell'UGT1A1 (ossia, di tutte le 3 vie) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di lenacapavir

Lenacapavir è un substrato di CYP3A, P-gp e UGT1A1. Potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir, con conseguente riduzione dell'efficacia di lenacapavir. La somministrazione concomitante di lenacapavir con potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Induttori moderati di CYP3A e P-gp possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir. La somministrazione concomitante di lenacapavir con induttori moderati di CYP3A e P-gp non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Potenti inibitori di CYP3A, P-gp e UGT1A1 (ossia, di tutte le 3 vie) possono aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir; pertanto, la co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Potenti inibitori solo del CYP3A4 o potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp insieme non determinano un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a lenacapavir.

Effetto di lenacapavir sulla farmacocinetica di altri medicinali

Lenacapavir è un inibitore moderato del CYP3A e un inibitore della P-gp. Si raccomanda cautela se lenacapavir viene co-somministrato in combinazione a un substrato del CYP3A e/o della P-gp sensibile con uno stretto indice terapeutico. Lenacapavir non è considerato un inibitore clinicamente significativo della BCRP e non inibisce l'OATP.

I dati clinici dell'effetto su lenacapavir dell'interazione farmacologica provengono da studi con lenacapavir orale. Non sono disponibili dati clinici sull'interazione farmacologica di lenacapavir sottocutaneo.

Tabella 2: Interazioni tra Yeytuo e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con lenacapavir
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg una volta al giorno) (potente induttore del CYP3A e un induttore della P-gp e della UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interazione non studiata. La co-somministrazione di rifabutina o rifapentina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Fenitoina	Interazione non studiata. La co-somministrazione di carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina con lenacapavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbitale		La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Devono essere presi in considerazione anticonvulsivanti alternativi.
PRODOTTI FITOTERAPICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. La co-somministrazione dell'Erba di San Giovanni può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir.	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
AGENTI ANTIRETROVIRALI		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore di UGT1A1 e P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	La co-somministrazione di lenacapavir e potenti inibitori del CYP3A, della P-gp e dell'UGT1A1 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg una volta al giorno) (induttore moderato del CYP3A e induttore della P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore della P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con lenacapavir
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg una volta al giorno) (potente inibitore del CYP3A e inibitore e induttore della P-gp)	Lenacapavir: AUC:↑ 94% C _{max} :↑ 130%	
Tenofovir alafenamide ^{c,e} (25 mg) (substrato della P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC:↑ 32% C _{max} :↑ 24% Tenofovir ^f : AUC:↑ 47% C _{max} :↑ 23%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di tenofovir alafenamide.
ERGOT-DERIVATI		
Diidroergotamina Ergotamina	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Deve essere esercitata cautela in caso di co-somministrazione di lenacapavir con diidroergotamina o ergotamina.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche degli inibitori di PDE-5 possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Uso di inibitori di PDE-5 per l'ipertensione arteriosa polmonare: la co-somministrazione con tadalafil non è raccomandata. Uso di inibitori di PDE-5 per la disfunzione erettile: Sildenafil: si raccomanda una dose iniziale di 25 mg. Vardenafil: non più di 5 mg in un periodo di 24 ore. Tadalafil: • Per l'uso secondo necessità: non oltre 10 mg ogni 72 ore • Per l'uso una volta al giorno: una dose non superiore a 2,5 mg

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con lenacapavir
<i>CORTICOSTEROIDI (sistemici)</i>		
Desametasone Idrocortisone/cortisone	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir. Le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir possono diminuire in caso di co-somministrazione con desametasone sistemico.	La co-somministrazione di lenacapavir con corticosteroidi, le cui esposizioni sono significativamente aumentate dagli inibitori del CYP3A, può aumentare il rischio di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. Iniziare con la dose iniziale più bassa e titolare con cautela monitorando la sicurezza. È opportuno esercitare cautela in caso di co-somministrazione di lenacapavir con desametasone sistemico, in particolare per l'uso a lungo termine. Devono essere presi in considerazione corticosteroidi alternativi.
<i>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</i>		
Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	Iniziare la lovastatina e la simvastatina alla dose iniziale più bassa e titolare con cautela monitorando la sicurezza (per es. miopatia).
Atorvastatina		Non è necessario alcun aggiustamento della dose di atorvastatina.
Pitavastatina ^{c,e} (2 mg singola dose; simultaneamente o 3 giorni dopo lenacapavir) (substrato di OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{c,e} (5 mg singola dose) (substrato di BCRP e OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
<i>ANTIARITMICI</i>		
Digossina	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica della digossina può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	È opportuno esercitare cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con lenacapavir
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg singola dose; orale; somministrazione simultanea) (substrato del CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-idrossimidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	È opportuno esercitare cautela in caso di co-somministrazione di midazolam o triazolam con lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg singola dose; orale; 1 giorno dopo lenacapavir) (substrato del CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-idrossimidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica di triazolam può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	
ANTICOAGULANTI		
Anticoagulanti orali diretti (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica dei DOAC può essere aumentata in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	A causa del potenziale rischio di sanguinamento, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose del DOAC. Per ulteriori informazioni sull'uso in associazione a inibitori della P-gp e/o a inibitori moderati del CYP3A, leggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del DOAC.
ANTIFUNGINI		
Voriconazolo ^{a,b,h} (400 mg due volte al giorno/200 mg due volte al giorno) (potente inibitore del CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lenacapavir.
Itraconazolo Ketaconazolo	Interazione non studiata. La concentrazione plasmatica di lenacapavir può essere aumentata in caso di co-somministrazione con itraconazolo o ketoconazolo.	
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H₂		
Famotidina ^{a,b} (40 mg una volta al giorno, 2 ore prima di lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famotidina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni. Variazione percentuale media di AUC, C _{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con lenacapavir
CONTRACCETTIVI ORALI O A LUNGA DURATA D'AZIONE		
Contraccettivi a lunga durata d'azione: Medrossiprogesterone acetato Etonogestrel Noretisterone enantato	I dati osservati non indicano modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione ai contraccettivi a lunga durata d'azione.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali o a lunga durata d'azione.
Contraccettivi orali: Etinilestradiolo Progestinici	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche dei contraccettivi orali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	
ORMONI DI AFFERMAZIONE DI GENERE (femminilizzanti o mascolinizzanti)		
Estradiolo Testosterone	I dati osservati non indicano modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione all'estradiolo e al testosterone.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di queste terapie ormonali.
Anti-androgeni Progestogeni	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con lenacapavir.	

- a A digiuno.
- b Questo studio è stato condotto usando lenacapavir 300 mg dose singola somministrato per via orale.
- c A stomaco pieno.
- d Questi medicinali antiretrovirali sono sonde per gli enzimi/trasportatori indicati e non devono essere somministrati in concomitanza con lenacapavir per la PrEP.
- e Questo studio è stato condotto usando lenacapavir 600 mg dose singola dopo un regime di carico di 600 mg due volte al giorno per 2 giorni; con ogni medicinale co-somministrato sono state somministrate dosi singole di 600 mg per via orale di lenacapavir.
- f Tenofovir alafenamide viene convertito in tenofovir *in vivo*.
- g Il principale metabolita attivo di midazolam.
- h Questo studio è stato condotto usando una dose di carico di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno per un giorno, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Soggetti in età fertile

Se una persona pianifica una gravidanza, è opportuno discutere i benefici e i rischi dell'inizio o della prosecuzione dell'assunzione di Yeytuo durante la gravidanza.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lenacapavir nelle donne in gravidanza sono limitati (130 esiti di nascita). I tassi di esiti avversi relativi alla gravidanza nelle partecipanti che hanno assunto Yeytuo sono risultati simili ai tassi di base riportati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Yeytuo durante la gravidanza può essere presa in considerazione se il beneficio atteso supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Lenacapavir è presente nel latte materno. Lenacapavir è stato rilevato a livelli bassi nei neonati allattati al seno da donne rimaste incinte durante il trattamento con Yeytuo (vedere paragrafo 5.2). Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di lenacapavir su neonati/lattanti.

Yeytuo può essere preso in considerazione durante l'allattamento se il beneficio atteso supera il potenziale rischio per il lattante.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di lenacapavir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di lenacapavir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Yeytuo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2, non sono state identificate reazioni avverse a lenacapavir assunto per via orale negli adulti o negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il soggetto per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse. Il trattamento di un sovradosaggio di Yeytuo consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del soggetto. Poiché lenacapavir si lega in gran parte alle proteine, è improbabile che venga eliminato in maniera significativa con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX31

Meccanismo d'azione

Lenacapavir è un inibitore selettivo multistadio della funzione del capsido dell'HIV-1 che si lega direttamente all'interfaccia tra le subunità proteiche del capsido (CA). Lenacapavir inibisce la replicazione dell'HIV-1 interferendo con molti stadi essenziali del ciclo di vita del virus, inclusa la captazione nucleare mediata dal capsido del DNA provirale dell'HIV-1 (impedendo alle proteine di importazione nel nucleo di legarsi al capsido), l'assemblaggio del virus e il rilascio (interferendo con il funzionamento di Gag/GagPol, che riduce la produzione di subunità del CA), e la formazione del nucleo del capsido (riducendo la velocità di associazione delle subunità del capsido, il che genera capsidi malformati).

Attività antivirale e selettività *in vitro*

L'attività antivirale di lenacapavir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori della CE₅₀ e della selettività (CC₅₀/CE₅₀) per il virus dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (wild-type, WT) erano compresi, rispettivamente, tra 30 e 190 pM e tra 140 000 e > 1 670 000. La CE₉₅ di lenacapavir aggiustata per le proteine era 4 nM (3,87 ng/mL) nella linea cellulare dei linfociti T MT-4 per il virus dell'HIV-1 wild-type.

Lenacapavir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare nei confronti di tutti i gruppi HIV-1 (M, N, O), compresi i sottotipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G e H.

Lenacapavir ha mostrato un'attività da 15 a 25 volte inferiore nei confronti degli isolati di HIV-2 rispetto agli isolati di HIV-1.

Resistenza

Coltura cellulare

Varianti di HIV-1 con ridotta suscettibilità a lenacapavir sono state selezionate in coltura cellulare. In selezioni della resistenza *in vitro* con lenacapavir sono state identificate 7 mutazioni nel CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, singolarmente o in doppio. La suscettibilità fenotipica a lenacapavir era ridotta da 4 a > 3 226 volte rispetto al virus WT.

Negli studi clinici

Si sono verificate 2 infezioni incidenti (infezioni verificatesi dopo l'inizio della terapia con lenacapavir per la PrEP dell'HIV-1) tra i partecipanti al gruppo con lenacapavir dello studio PURPOSE 1. Entrambe le infezioni si sono verificate dopo l'analisi primaria. La genotipizzazione del virus in uno dei partecipanti non ha rivelato sostituzioni del capsido associate alla resistenza a lenacapavir. Il secondo partecipante aveva cariche virali troppo basse per la genotipizzazione.

Si sono verificate 3 infezioni incidenti tra i partecipanti al gruppo lenacapavir dello studio PURPOSE 2. Una delle infezioni si è verificata dopo l'analisi primaria. Sono state rilevate sostituzioni associate alla resistenza a lenacapavir nei virus dei 3 partecipanti, 2 con N74D e 1 con Q67H/K70R.

Resistenza crociata

L'attività antivirale *in vitro* di lenacapavir è stata determinata nei confronti di un ampio spettro di isolati di HIV-1 di pazienti e mutanti sito-specifici di HIV-1 con resistenza alle 4 classi principali di agenti antiretrovirali (NRTI, NNRTI, INSTI e PI; n = 58), nonché ai virus resistenti agli inibitori della maturazione (n = 32) e ai virus resistenti alla classe degli inibitori dell'ingresso (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc ed enfuvirtide; n = 42). Questi dati indicavano che lenacapavir ha conservato la piena attività nei confronti di tutte le varianti testate, dimostrando in questo modo un profilo di resistenza non sovrapposto. Inoltre, l'attività antivirale di lenacapavir negli isolati di pazienti non era influenzata dalla presenza di polimorfismi Gag che si verificano naturalmente.

Effetti sull'elettrocardiogramma

In uno studio del QT/QTc con disegno parallelo, lenacapavir non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'intervallo QTcF. A esposizioni di lenacapavir sovraterapeutiche (16 volte superiori alle esposizioni terapeutiche di lenacapavir), l'aumento medio previsto (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QTcF è stato di 2,6 (4,8) msec e non è stata rilevata alcuna associazione (p = 0,36) tra le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir osservate e la variazione del QTcF.

Dati clinici

L'efficacia e la sicurezza di lenacapavir nel prevenire l'acquisizione dell'HIV-1 sono state valutate in due studi multinazionali randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo (PURPOSE 1 e PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Questo studio è stato condotto su donne cisgender sessualmente attive. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere lenacapavir secondo lo schema posologico raccomandato (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Yeytuo soluzione iniettabile; n = 2 134), emtricitabina/tenofovir alafenamide una volta al giorno (FTC/TAF) (n = 2 136) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato una volta al giorno (FTC/TDF) (n = 1 068) in un rapporto 2:2:1.

L'età mediana delle partecipanti era di 21 anni (intervallo: 16-26) e il 99,9% era nero. Le caratteristiche al basale dei partecipanti randomizzati erano simili a quelle della popolazione sottoposta a screening.

L'efficacia di lenacapavir è stata stabilita confrontando l'incidenza dell'HIV-1 nel gruppo trattato con lenacapavir con quella nel gruppo trattato con FTC/TDF. Non sono state osservate infezioni da HIV-1 incidenti in nessuno (0%) dei partecipanti del gruppo trattato con lenacapavir rispetto a 16 (1,5%) partecipanti del gruppo FTC/TDF. Lenacapavir ha dimostrato superiorità con una riduzione del 100% del rischio di acquisizione dell'HIV-1 rispetto a FTC/TDF (Tabella 3).

Tabella 3: Esiti complessivi in relazione all'infezione da HIV-1 nello studio PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Anni-persona	1 939	949	-
Infezioni da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IC = intervallo di confidenza

PURPOSE 2

Questo studio è stato condotto su uomini cisgender sessualmente attivi, donne transgender, uomini transgender e individui di genere non binario. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere lenacapavir secondo lo schema posologico raccomandato (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Yeytuo soluzione iniettabile; n = 2 179) o FTC/TDF una volta al giorno (n = 1 086) in un rapporto 2:1.

L'età mediana dei partecipanti era di 29 anni (intervallo: 17-74); il 33% era bianco, il 27% era nero, il 13% era asiatico, il 63% era ispanico/latino; il 22% si identificava come di genere diverso (donne transgender, uomini transgender e persone di genere non binario) e l'1% aveva più di 65 anni. Le caratteristiche al basale dei partecipanti randomizzati erano simili a quelle della popolazione sottoposta a screening.

L'efficacia di lenacapavir è stata stabilita confrontando l'incidenza dell'HIV-1 nel gruppo trattato con lenacapavir con quella nel gruppo trattato con FTC/TDF. Sono state osservate infezioni da HIV-1 incidenti in 2 (0,1%) partecipanti del gruppo trattato con lenacapavir rispetto a 9 (0,8%) partecipanti del gruppo FTC/TDF. Lenacapavir ha dimostrato superiorità con una riduzione dell'89% rispetto a FTC/TDF (Tabella 4). Le infezioni da HIV-1 nei due partecipanti che hanno ricevuto lenacapavir sono state diagnosticate utilizzando test sierologici standard per l'HIV.

Tabella 4: Esiti complessivi in relazione all'infezione da HIV-1 nello studio PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Anni-persona	1 938	967	-
Infezioni da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC = intervallo di confidenza

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con lenacapavir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrazione sottocutanea

La biodisponibilità assoluta di lenacapavir dopo somministrazione sottocutanea è stata del 91% sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Lenacapavir somministrato per via sottocutanea forma un deposito da cui lenacapavir viene rilasciato lentamente dalla sede di somministrazione, con concentrazioni plasmatiche di picco che si verificano 84 giorni dopo la dose.

Somministrazione orale

Lenacapavir viene assorbito dopo somministrazione orale con il picco di concentrazione plasmatica che si osserva circa 4 ore dopo la somministrazione di lenacapavir. La biodisponibilità assoluta in seguito a somministrazione orale di lenacapavir è bassa sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione (circa dal 4 al 7%). Lenacapavir è un substrato della P-gp.

Rispetto alle condizioni di digiuno, la AUC, C_{max} e T_{max} di lenacapavir erano comparabili dopo un pasto a ridotto contenuto lipidico (~400 kcal, 25% di lipidi) o un pasto a elevato contenuto lipidico (~1 000 kcal, 50% di lipidi). Lenacapavir orale può essere somministrato con o senza cibo.

Parametri farmacocinetici

Le stime dei parametri farmacocinetici della popolazione di lenacapavir in seguito a somministrazione orale e sottocutanea a partecipanti adulti e adolescenti (con peso corporeo di almeno 35 kg) sono riportate nella Tabella 5. Esposizioni simili si ottengono quando lenacapavir viene somministrato per via sottocutanea nell'addome o nella coscia.

Tabella 5: Parametri farmacocinetici di lenacapavir in seguito a somministrazione orale e sottocutanea a partecipanti adulti e adolescenti che ricevono Yeytuo

Media parametro (%CV) ^{a,b}	Dal giorno 1 alla fine della settimana 26	Stato stazionario
AUC _{tau} (h•ng/mL)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/mL)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/mL)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = coefficiente di variazione

a Esposizioni simulate utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione.

b Le concentrazioni plasmatiche medie di lenacapavir hanno raggiunto un quoziente inibitorio pari a 4 (IQ4; 4 volte maggiore rispetto alla concentrazione *in vitro* efficace del 95% aggiustata per le proteine) associato a un'attività antivirale significativa entro il giorno 2 della dose iniziale richiesta e mantenuto al di sopra di IQ4 durante l'intervallo di somministrazione di 26 settimane.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di lenacapavir era di 1 657 litri, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Lenacapavir è altamente legato alle proteine plasmatiche (99,8%).

Biotrasformazione

Dopo una singola dose endovenosa di lenacapavir radiomarcato in soggetti sani, il 76% della radioattività totale è stato recuperato nelle feci e < 1% nelle urine. Lenacapavir immodificato era la frazione predominante nel plasma (69%) e nelle feci (33%). Il metabolismo ha rivestito un ruolo minore nell'eliminazione di lenacapavir. Lenacapavir è stato metabolizzato mediante ossidazione, N-dealchilazione, idrogenazione, idrolisi delle ammidi, glucoronidazione, coniugazione degli esosi, coniugazione dei pentosi e coniugazione del glutatione, principalmente attraverso il CYP3A e l'UGT1A1. Nessun metabolita singolo circolante rappresentava > 10% dell'esposizione plasmatica correlata al farmaco.

Eliminazione

L'emivita mediana dopo somministrazione orale e sottocutanea era compresa, rispettivamente, tra 10 e 12 giorni e tra 8 e 12 settimane. La clearance sistemica di lenacapavir è stata di 3,4 L/h sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica a dosi singole di lenacapavir in seguito a somministrazione orale è non lineare e meno che proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 50 a 1 800 mg.

La farmacocinetica a dosi singole di lenacapavir dopo iniezione sottocutanea (309 mg/mL) è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 309 a 927 mg.

Altre popolazioni speciali

Età, sesso, identità di genere, popolazione, etnia e peso

L'analisi farmacocinetica di popolazione basata sui dati provenienti da studi clinici su adulti, incluso un numero limitato di partecipanti anziani (n = 19; da ≥ 65 a 78 anni), e adolescenti con peso corporeo di almeno 35 kg non ha identificato differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a lenacapavir in base a età, sesso assegnato alla nascita, identità di genere, popolazione, etnia o peso.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di una singola dose orale di 300 mg di lenacapavir è stata valutata in uno studio di fase 1 dedicato condotto in partecipanti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B). Le esposizioni medie a lenacapavir (totale e non legato) per la AUC_{inf} e la C_{max} sono risultate, rispettivamente, da 1,47 a 2,84 volte e da 2,61 a 5,03 volte superiori nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) rispetto ai partecipanti con funzione epatica normale. Tuttavia, questo aumento non è considerato clinicamente rilevante in base alla relazione esposizione-risposta di lenacapavir. La farmacocinetica di lenacapavir non è stata studiata nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di una singola dose orale di 300 mg di lenacapavir è stata valutata in uno studio dedicato condotto in partecipanti con compromissione renale severa (clearance stimata della creatinina ≥ 15 e < 30 mL/minuto). Le esposizioni a lenacapavir erano aumentate (rispettivamente, 84% e 162% per la AUC_{inf} e la C_{max}) nei partecipanti con compromissione renale severa rispetto ai partecipanti con funzione renale normale; tuttavia, l'aumento non è stato considerato clinicamente rilevante. La farmacocinetica di lenacapavir non è stata studiata nei soggetti con nefropatia allo stadio terminale, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2). Poiché lenacapavir è legato alle proteine per il 99,8% circa, è improbabile che la dialisi alteri le esposizioni a lenacapavir.

Gravidanza

Non sono state osservate modifiche clinicamente rilevanti nell'esposizione a lenacapavir durante la gravidanza e il postpartum rispetto all'esposizione a lenacapavir nelle partecipanti non in gravidanza.

Allattamento

Il rapporto tra la concentrazione mediana (Q1, Q3) di lenacapavir nel latte materno umano e nel plasma materno nelle partecipanti ($n = 102$ coppie abbinate) che hanno assunto Yeytuo è risultato pari a 0,52 (0,38; 0,77). La concentrazione plasmatica mediana (Q1, Q3) nei lattanti ($n = 98$) era pari a 1,63 ng/mL (0,87; 2,85), mentre la concentrazione plasmatica materna mediana (Q1, Q3) corrispondente ($n = 96$) era pari a 65,65 ng/mL (46,00; 91,10). Il rapporto plasmatico mediano (Q1, Q3) lattante-madre per lenacapavir nei lattanti ($n = 98$ coppie abbinate) allattati al seno da partecipanti che assumevano Yeytuo è risultato pari a 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Lenacapavir non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità.

Lenacapavir non è risultato cancerogeno in uno studio, su topo transgenico rasH2, della durata di 6 mesi a dosi fino a 300 mg/kg/dose una volta ogni 13 settimane, con conseguente esposizione di circa 88 volte l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata (RHD).

In uno studio sulla cancerogenicità nei ratti della durata di 2 anni, negli animali trattati con 927 mg/kg/dose ogni 13 settimane sono stati osservati sarcomi primari sottocutanei indotti dal trattamento con lenacapavir associati a fibrosi e infiammazione nelle sedi di iniezione. 11/110 animali hanno manifestato sarcomi alla dose elevata laddove ogni animale ha avuto fino a 16 sedi di iniezione – corrispondenti a un'incidenza $< 1\%$ delle sedi di iniezione totali negli animali alla dose elevata. È difficile stabilire le concentrazioni di medicinale nelle sedi di deposito dell'iniezione ma, a livello sistemico, la dose di 927 mg/kg corrisponde a 44 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Al livello della dose senza effetti avversi osservati (NOEL), 309 mg/kg/dose corrispondono a 25 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. I ratti sono predisposti alla formazione di sarcomi in sede di iniezione sottocutanea, ma non è possibile escludere una certa rilevanza clinica, tenendo conto della lunga durata del deposito del medicinale nell'uomo. Non si sono verificate neoplasie associate all'esposizione sistemica a lenacapavir a qualsiasi dose.

Nella progenie delle madri di ratti e conigli trattati con lenacapavir durante la gravidanza non sono stati rilevati effetti tossicologicamente significativi sugli endpoint dello sviluppo.

Nei ratti, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità femminile e maschile a esposizioni di lenacapavir fino a 9 volte (maschi) e 6 volte (femmine) l'esposizione nell'uomo alla RHD. Nei ratti e nei conigli, non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo embrio-fetale a esposizioni rispettivamente fino a 20 e 159 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Nei ratti, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale a esposizioni fino a 6 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Copovidone
Magnesio stearato (E572)
Polossamero

Film di rivestimento

Polivinile alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Yeytuo sono confezionate in flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti spirale in poliestere e gel di silice come essiccante. Ogni flacone è chiuso con un tappo a vite in polipropilene bianco, a filettatura continua, a prova di bambino, con un rivestimento in alluminio sigillato a induzione. Confezione da 4 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1976/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (SOLUZIONE INIETTABILE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
lenacapavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino monodose contiene lenacapavir sodico equivalente a 463,5 mg di lenacapavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche macrogol (E1521) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**Soluzione iniettabile**

2 flaconcini monodose
2 aghi per prelievo
2 siringhe
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1976/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (SOLUZIONE INIETTABILE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
lenacapavir
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCHEDA DI ISTRUZIONI PER L'USO SOLO PER OPERATORI SANITARI (SOLUZIONE INIETTABILE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
lenacapavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

463,5 mg/1,5 mL

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Solo per operatori sanitari
ISTRUZIONI PER L'USO

2 FLACONCINI



2 SIRINGHE



2 AGHI PER PRELIEVO DA 18 G, 40 mm



2 AGHI PER INIEZIONE da 22 G, 13 mm



NOTA: tutti i componenti sono monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ATTENZIONE!

- Per la dose completa sono necessarie **DUE iniezioni da 1,5 mL**
- L'ago da 18 G è **solo per il prelievo**

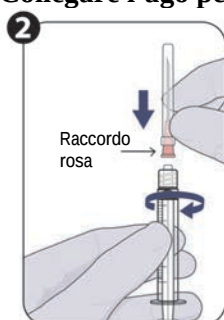
Controllare che:

- Il flaconcino e la siringa preparata contengano una **soluzione da gialla a marrone priva di particolato**
- Il contenuto **non sia danneggiato**
- Il prodotto **non sia scaduto**

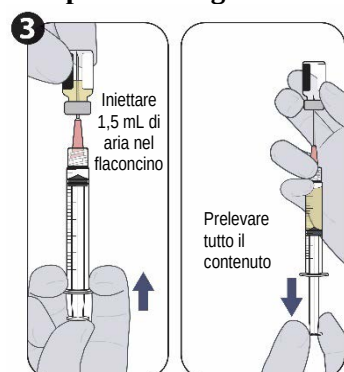
Preparare il flaoncino



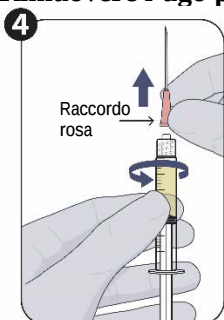
Collegare l'ago per prelievo da 18 G alla siringa



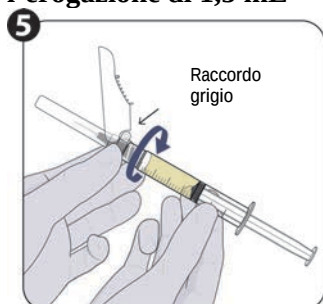
Riempire la siringa



Rimuovere l'ago per prelievo da 18 G dalla siringa



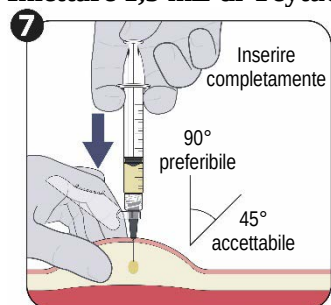
Collegare l'ago per iniezione da 22G alla siringa, espellere le bolle d'aria e preparare l'erogazione di 1,5 mL



Selezionare e pulire una sede di iniezione



Iniettare 1,5 mL di Yeytuo per via sottocutanea



Somministrare la seconda iniezione



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTATURA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA (COMPRESSA RIVESTITA CON
FILM)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yeytuo 300 mg compresse rivestite con film
lenacapavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa **rivestita con film** contiene lenacapavir sodico equivalente a 300 mg di lenacapavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

4 compresse **rivestite con film**

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1976/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yeytuo [solo scatola]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso [solo scatola]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN
[Solo scatola]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (SOLUZIONE INIETTABILE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
lenacapavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino monodose contiene lenacapavir sodico equivalente a 463,5 mg di lenacapavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche macrogol (E1521) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**Soluzione iniettabile**

2 flaconcini monodose
2 aghi per prelievo
2 siringhe
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1976/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCHEDA DI ISTRUZIONI PER L'USO SOLO PER OPERATORI SANITARI (SOLUZIONE INIETTABILE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
lenacapavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

463,5 mg/1,5 mL

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Solo per operatori sanitari
ISTRUZIONI PER L'USO

2 FLACONCINI



2 SIRINGHE



2 AGHI PER PRELIEVO DA 18 G, 40 mm



2 AGHI PER INIEZIONE da 22 G, 13 mm



NOTA: tutti i componenti sono monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ATTENZIONE!

- Per la dose completa sono necessarie **DUE iniezioni sottocutanee da 1,5 mL**
- L'ago da 18 G è **solo per il prelievo**

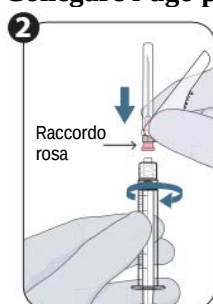
Controllare che:

- Il flaconcino e la siringa preparata contengano una **soluzione da gialla a marrone priva di particolato**
- Il contenuto **non sia danneggiato**
- Il prodotto **non sia scaduto**

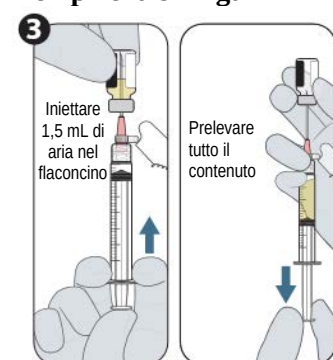
Preparare il flaoncino



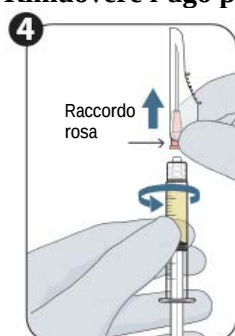
Collegare l'ago per prelievo da 18 G alla siringa



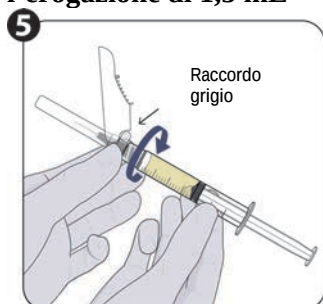
Riempire la siringa



Rimuovere l'ago per prelievo da 18 G dalla siringa



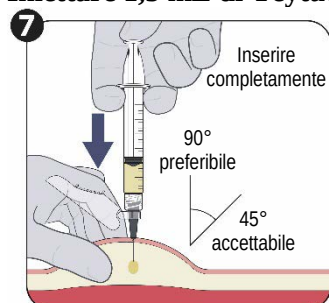
Collegare l'ago per iniezione da 22G alla siringa, espellere le bolle d'aria e preparare l'erogazione di 1,5 mL



Selezionare e pulire una sede di iniezione



Iniettare 1,5 mL di Yeytuo per via sottocutanea



Somministrare la seconda iniezione



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile lenacapavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yeytuo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Yeytuo
3. Come viene somministrato Yeytuo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yeytuo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yeytuo e a cosa serve

Yeytuo contiene il principio attivo lenacapavir. Si tratta di un medicinale antiretrovirale a lunga durata d'azione noto come inibitore del capsido. Lenacapavir, il principio attivo di Yeytuo, si lega alle proteine dello strato esterno del virus HIV-1, bloccandone la capacità di moltiplicarsi e diffondersi.

Yeytuo è utilizzato per contribuire a **prevenire l'infezione da HIV-1 negli adulti e negli adolescenti** con peso corporeo di almeno 35 kg che presentano un rischio aumentato di acquisire l'HIV-1. Questa è la cosiddetta *profilassi pre-esposizione (PrEP)*. Deve essere utilizzata in combinazione con pratiche sessuali sicure.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Yeytuo

Non si faccia somministrare Yeytuo

- Se è **allergico** a lenacapavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se **non sa se ha l'HIV. Deve fare il test** per assicurarsi di non avere già l'HIV prima di iniziare il trattamento con Yeytuo. Yeytuo può prevenire l'HIV solo se non è già stato contratto.
- Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
 - **rifampicina**, utilizzata per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi
 - **carbamazepina, fenitoina**, utilizzate per prevenire le crisi convulsive
 - **erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)**, un rimedio erboristico utilizzato contro la depressione e l'ansia.

→ Se ritiene che una di queste condizioni la riguardi, **non si faccia somministrare Yeytuo e informi subito il medico o l'infermiere.**

Avvertenze e precauzioni

- **La sola assunzione di Yeytuo potrebbe non impedirle di acquisire l'HIV. È necessario adottare misure aggiuntive per contribuire a prevenire l'HIV durante la somministrazione di Yeytuo.**
 - Avere sempre rapporti sessuali sicuri. Utilizzare il preservativo per ridurre il contatto con lo sperma, i fluidi vaginali o il sangue.
 - Non condividere o riutilizzare aghi o altri strumenti per l'iniezione o per la somministrazione di farmaci.
 - Sottoporsi ai test per altre infezioni trasmesse per via sessuale, come la sifilide e la gonorrea. Queste infezioni facilitano il contagio da HIV.
- **Sottoporsi al test per l'HIV** quando indicato dal medico o dall'infermiere. È necessario sottoporsi regolarmente al test prima di iniziare il trattamento con Yeytuo e prima di ogni iniezione per assicurarsi di rimanere HIV-negativi durante la terapia con questo medicinale.
- **Rispettare tutti gli appuntamenti** per ricevere le iniezioni di Yeytuo nelle tempistiche stabilite. Se sta pensando di interrompere le iniezioni, ne parli con il medico o con l'infermiere: l'interruzione potrebbe aumentare il rischio di acquisire l'HIV. Se interrompe il trattamento o salta l'appuntamento programmato per le iniezioni, potrebbe dover assumere altri medicinali o adottare altre precauzioni per ridurre il rischio di acquisire l'HIV e di sviluppare probabilmente una resistenza virale.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se pensa di aver contratto l'HIV. Potrebbero voler effettuare ulteriori esami per assicurarsi che lei non abbia l'HIV.
- Se manifesta una malattia simil-influenzale, potrebbe significare che ha contratto di recente l'HIV. Questi potrebbero essere segni di infezione da HIV:
 - stanchezza
 - febbre
 - dolori articolari o muscolari
 - mal di testa
 - vomito o diarrea
 - eruzione cutanea
 - sudorazioni notturne
 - linfonodi ingrossati nel collo o nell'inguine

→ **Informi il medico o l'infermiere se manifesta una malattia simil-influenzale**, nel corso del mese precedente l'inizio del trattamento con Yeytuo o in qualsiasi momento durante l'assunzione di Yeytuo.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha altre domande su come prevenire l'infezione da HIV.

- **Yeytuo iniettabile è un medicinale a rilascio prolungato**
Se interrompe le iniezioni di Yeytuo, lenacapavir (il principio attivo di Yeytuo) potrebbe rimanere nell'organismo per un anno o più dopo l'ultima iniezione, **ma la quantità presente nell'organismo potrebbe essere troppo bassa per proteggerla dall'HIV.**
- **Reazioni nel punto in cui viene iniettato Yeytuo**
→ In sede di iniezione potrebbe formarsi una massa indurita o un nodulo. In alcuni casi, tali noduli persistono per più di un anno e in alcuni casi potrebbero non scomparire. Se il problema non scompare al momento dell'iniezione successiva, informi il medico. Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a soggetti di peso inferiore a 35 kg perché non è stato studiato su questi individui.

Altri medicinali e Yeytuo

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Yeytuo può interagire con altri medicinali. Ciò può impedire a Yeytuo o agli altri medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico o l'infermiere può dover aggiustare la dose o controllare i livelli ematici.

Medicinali che non devono mai essere assunti con Yeytuo:

- **rifampicina**, utilizzata per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi
- **carbamazepina, fenitoina**, utilizzate per prevenire le crisi convulsive
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico utilizzato contro la depressione e l'ansia.

→ Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, **non si faccia somministrare Yeytuo iniettabile e informi subito il medico o l'infermiere.**

Si rivolga al medico o all'infermiere in particolare se sta assumendo:

- medicinali usati per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi, contenenti:
 - rifabutina o rifapentina
- anticonvulsivanti utilizzati per trattare l'epilessia e prevenire le crisi convulsive, contenenti:
 - oxcarbazepina o fenobarbitale
- medicinali usati per trattare l'emicrania, contenenti:
 - diidroergotamina o ergotamina
- medicinali usati per trattare l'impotenza e l'ipertensione polmonare, contenenti:
 - sildenafil o tadalafil
- medicinali usati per trattare l'impotenza, contenenti:
 - vardenafil
- corticosteroidi (noti anche come "steroidi") assunti oralmente o somministrati mediante iniezione usati per trattare allergie, malattie infiammatorie intestinali e altre malattie che causano infiammazione, contenenti:
 - desametasone o idrocortisone/cortisone
- medicinali usati per ridurre il colesterolo, contenenti:
 - lovastatina o simvastatina
- antiaritmici usati per trattare problemi al cuore, contenenti:
 - digossina
- medicinali usati per favorire il sonno, contenenti:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulanti usati per prevenire e trattare i coaguli di sangue, contenenti:
 - rivaroxaban, dabigatran o edoxaban.

→ **Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali** o se inizia ad assumerli durante il trattamento con Yeytuo. Non sospenda il trattamento senza contattare il medico o l'infermiere.

Yeytuo è un medicinale a rilascio prolungato. Se dopo aver parlato con il medico o l'infermiere decide di interrompere il trattamento con questo medicinale, deve sapere che bassi livelli di lenacapavir possono rimanere nel suo organismo per molti mesi dopo l'ultima iniezione. Altri medicinali potrebbero essere influenzati dai bassi livelli di lenacapavir nel suo organismo se li assume.

entro 9 mesi dopo l'ultima iniezione di Yeytuo. Deve chiedere al medico o all'infermiere se tali medicinali possono essere assunti in sicurezza dopo l'interruzione del trattamento con Yeytuo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno deve parlarne con il medico o l'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yeytuo non dovrebbe avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Yeytuo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per iniezione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Yeytuo

Prima di iniziare il trattamento con Yeytuo e prima di ogni iniezione, **deve avere un test per l'HIV negativo**.

All'inizio della terapia con Yeytuo, assumerà delle compresse per via orale e il medico o l'infermiere le somministrerà iniezioni sotto la pelle (per via sottocutanea). Successivamente, le iniezioni verranno effettuate ogni 6 mesi.

Giorno 1:

- **Due compresse** da prendere per bocca. Queste possono essere assunte con o senza cibo.
- **Due iniezioni** somministrate dal medico o dall'infermiere. Le due iniezioni verranno somministrate contemporaneamente a una distanza di almeno 5 centimetri l'una dall'altra e potranno essere effettuate nell'addome (pancia) o nella coscia.

Giorno 2:

- **Due compresse** da prendere per bocca, come sopra.

Ogni 6 mesi:

- **Due iniezioni** somministrate dal medico o dall'infermiere, come sopra.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, può dividerla a metà. Per assumere la dose completa, prenda entrambe le metà della compressa una dopo l'altra. Non conservi la compressa divisa.

È importante rispettare gli appuntamenti programmati ogni 6 mesi (26 settimane) per ricevere le iniezioni di Yeytuo. Questo continuerà ad aiutarla a proteggerla dall'infezione da HIV.

- Fissi un appuntamento con il medico o l'infermiere per assicurarsi di ricevere le prossime iniezioni in tempo.
- Le iniezioni successive dovranno essere effettuate entro 28 settimane dall'ultima iniezione.

Se le viene somministrato più Yeytuo di quanto deve

Questo medicinale le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere; pertanto, è improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva. Se ha dubbi si rivolga al medico o all'infermiere.

Se salta un appuntamento per l'iniezione di Yeytuo

- Se non può presentarsi a un appuntamento per le iniezioni, contatti il medico o l'infermiere il prima possibile per discutere delle sue opzioni. Se deve posticipare un appuntamento programmato per un'iniezione, in alternativa può assumere temporaneamente le compresse di Yeytuo.
- **Utilizzo delle compresse di Yeytuo se è necessario posticipare un appuntamento per l'iniezione**
 - **Assuma una compressa per bocca, ogni 7 giorni fino alla ripresa delle iniezioni.**
Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.
 - È importante continuare ad assumere Yeytuo come raccomandato dal medico o dall'infermiere.

Se dimentica di assumere o vomita le compresse, legga il foglio illustrativo delle compresse di Yeytuo per sapere cosa fare.

Non interrompa le iniezioni di Yeytuo senza parlarne con il medico o l'infermiere

Continui a ricevere le iniezioni di Yeytuo per il periodo prescritto dal medico o dall'infermiere. Non interrompa il trattamento a meno che non sia indicato dal medico o dall'infermiere. Saltare le iniezioni o l'assunzione delle compresse di Yeytuo aumenta il rischio di acquisire l'HIV.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

(si possono manifestare in più di 1 persona su 10)

- **Reazioni nel punto in cui viene iniettato Yeytuo**
I sintomi possono includere:
 - una massa indurita o un nodulo, che potrebbero richiedere più tempo per scomparire rispetto ad altre reazioni in sede di iniezione o potrebbero non scomparire affatto
 - dolore e fastidio
 - reazione infiammatoria come arrossamento, prurito e gonfiore
 - ferita aperta sulla pelle

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yeytuo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yeytuo

Il principio attivo è lenacapavir. Ogni flaconcino monouso contiene 463,5 mg di lenacapavir.

Gli altri componenti sono

Macrogol (E1521), acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yeytuo e contenuto della confezione

La soluzione iniettabile (iniezione) di Yeytuo è una soluzione trasparente, di colore da giallo a marrone, priva di particelle visibili. Yeytuo è fornito in due flaconcini di vetro, ciascuno contenente 1,5 mL di soluzione iniettabile. I flaconcini sono all'interno di un kit di iniezione che contiene anche 2 aghi per prelievo (che servono al medico o all'infermiere per prelevare Yeytuo dal flaconcino), 2 siringhe monouso e 2 aghi per iniezione.

Il kit per iniezione contiene aghi per prelievo che possono essere forniti con o senza sistema di protezione dell'ago. La presenza o l'assenza di un sistema di protezione dell'ago non modifica il modo in cui viene preparata l'iniezione di Yeytuo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

**Istruzioni per l'uso - Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
(ago per prelievo senza sistema di protezione dell'ago)**

Ogni confezione contiene

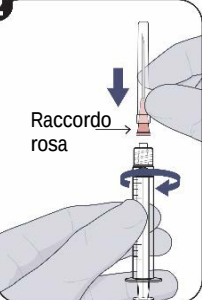
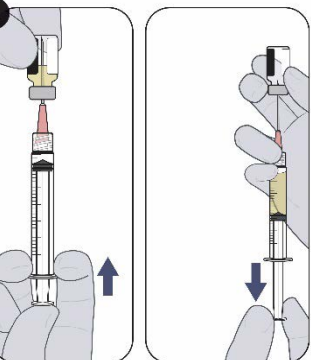
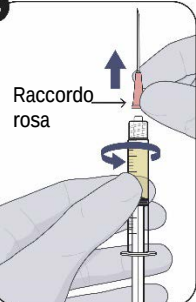
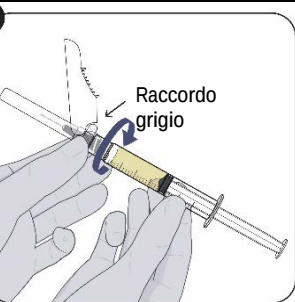
2 flaconcini	
2 siringhe	
2 aghi per prelievo da 18 G, 40 mm	
2 aghi per iniezione da 22 G, 13 mm	

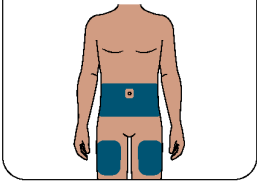
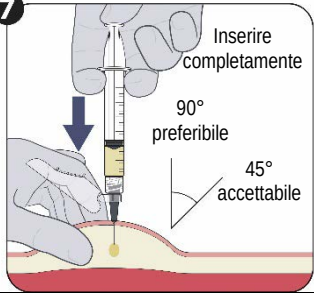
Tutti i componenti sono monouso.

Per una dose completa sono necessarie **due iniezioni sottocutanee da 1,5 mL**. L'ago da 18 G è **solo per il prelievo**.

Controllare che:

- Il flaconcino contenga una **soluzione da gialla a marrone priva di particolato**
- Il contenuto **non sia danneggiato**
- Il prodotto **non sia scaduto**

1. Preparare il flaconcino	
	Rimuovere il cappuccio.
	Pulire il tappo del flaconcino con una salvietta imbevuta d'alcol.
2. Collegare l'ago per prelievo da 18 G alla siringa	
	
3. Riempire la siringa	
	• Iniettare 1,5 mL di aria nel flaconcino. • Prelevare tutto il contenuto.
4. Rimuovere l'ago per prelievo da 18 G dalla siringa	
	
5. Collegare l'ago per iniezione da 22 G alla siringa, espellere le bolle d'aria e preparare l'erogazione di 1,5 mL	
	

6. Selezionare e pulire una sede di iniezione 6 = opzioni per le sedi di iniezione (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico) 	Opzioni per le sedi di iniezione (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico)
7. Iniettare 1,5 mL di Yeytuo per via sottocutanea 7 	
8. Somministrare la seconda iniezione 8 	

**Istruzioni per l'uso - Yeytuo 464 mg soluzione iniettabile
(ago per prelievo con sistema di protezione dell'ago)**

Ogni confezione contiene

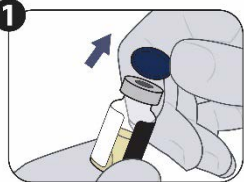
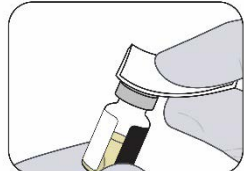
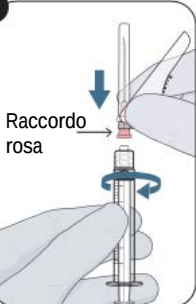
2 flaconcini	
2 siringhe	
2 aghi per prelievo da 18 G, 40 mm	
2 aghi per iniezione da 22 G, 13 mm	

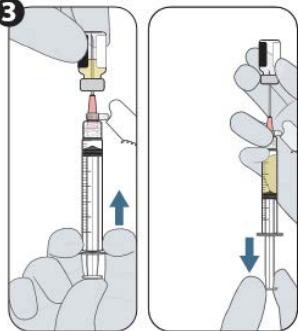
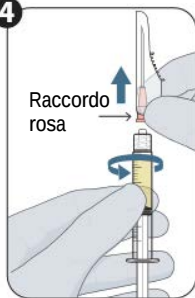
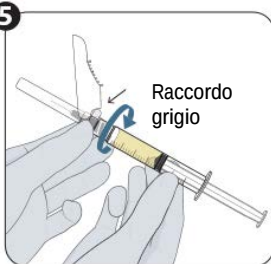
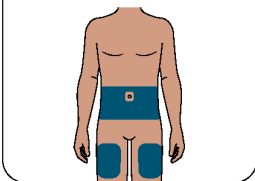
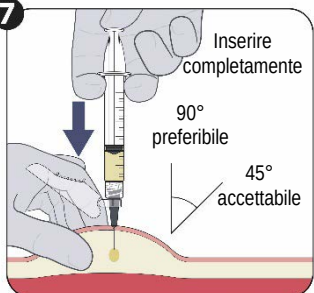
Tutti i componenti sono monouso.

Per una dose completa sono necessarie **due iniezioni sottocutanee da 1,5 mL**. L'ago da 18 G è **solo per il prelievo**.

Controllare che:

- Il flaconcino contenga una **soluzione da gialla a marrone priva di particolato**
- Il contenuto **non sia danneggiato**
- Il prodotto **non sia scaduto**

1. Preparare il flaconcino	
 	Rimuovere il cappuccio.
	Pulire il tappo del flaconcino con una salvietta imbevuta d'alcol.
2. Collegare l'ago per prelievo da 18 G alla siringa	
	

3. Riempire la siringa	
	• Iniettare 1,5 mL di aria nel flaconcino. • Prelevare tutto il contenuto.
4. Rimuovere l'ago per prelievo da 18 G dalla siringa	
	
5. Collegare l'ago per iniezione da 22 G alla siringa, espellere le bolle d'aria e preparare l'erogazione di 1,5 mL	
	
6. Selezionare e pulire una sede di iniezione	
6 = opzioni per le sedi di iniezione (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico) 	Opzioni per le sedi di iniezione (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico)
7. Iniettare 1,5 mL di Yeytuo per via sottocutanea	
	

8. Somministrare la seconda iniezione

8



Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yeytuo 300 mg compresse rivestite con film lenacapavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yeytuo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Yeytuo
3. Come prendere Yeytuo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yeytuo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yeytuo e a cosa serve

Yeytuo contiene il principio attivo lenacapavir. Si tratta di un medicinale antiretrovirale a lunga durata d'azione noto come inibitore del capsido. Lenacapavir, il principio attivo di Yeytuo, si lega alle proteine dello strato esterno del virus HIV-1, bloccandone la capacità di moltiplicarsi e diffondersi.

Yeytuo è utilizzato per contribuire a **prevenire l'infezione da HIV-1 negli adulti e negli adolescenti** con peso corporeo di almeno 35 kg che presentano un rischio aumentato di acquisire l'HIV-1. Questa è la cosiddetta *profilassi pre-esposizione (PrEP)*. Deve essere utilizzata in combinazione con pratiche sessuali sicure.

Il medico le dirà di prendere le compresse di Yeytuo quando le verranno somministrate le iniezioni di Yeytuo per la prima volta.

Se è in trattamento con le iniezioni di Yeytuo, ma intende saltare le iniezioni programmate, può assumere in alternativa le compresse di Yeytuo, fino a quando non potrà ricevere nuovamente le iniezioni (vedere paragrafo 3).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Yeytuo

Non prenda Yeytuo

- Se è **allergico** a lenacapavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se **non sa se ha l'HIV. Deve fare il test** per assicurarsi di non avere già l'HIV prima di iniziare il trattamento con Yeytuo. Yeytuo può prevenire l'HIV solo se non è già stato contratto.

- Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
 - **rifampicina**, utilizzata per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi
 - **carbamazepina, fenitoina**, utilizzate per prevenire le crisi convulsive
 - **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico utilizzato contro la depressione e l'ansia.

→ Se ritiene che una di queste condizioni la riguardi, **non prenda Yeytuo e informi subito il medico o l'infermiere.**

Avvertenze e precauzioni

- **La sola assunzione di Yeytuo potrebbe non impedirle di acquisire l'HIV. È necessario adottare misure aggiuntive per contribuire a prevenire l'HIV durante la somministrazione di Yeytuo.**
 - Avere sempre rapporti sessuali sicuri. Utilizzare il preservativo per ridurre il contatto con lo sperma, i fluidi vaginali o il sangue.
 - Non condividere o riutilizzare aghi o altri strumenti per l'iniezione o per la somministrazione di farmaci.
 - Sottoporsi ai test per altre infezioni trasmesse per via sessuale, come la sifilide e la gonorrea. Queste infezioni facilitano il contagio da HIV.
- **Sottoporsi al test per l'HIV** quando indicato dal medico o dall'infermiere. È necessario sottoporsi al test prima di iniziare la terapia con Yeytuo e prima di ogni iniezione per assicurarsi di rimanere HIV-negativi durante la terapia con questo medicinale.
- **Rispettare tutti gli appuntamenti** per ricevere le iniezioni di Yeytuo nelle tempistiche stabilite. Se sta pensando di interrompere le iniezioni, ne parli con il medico o con l'infermiere: l'interruzione potrebbe aumentare il rischio di acquisire l'HIV. Se interrompe il trattamento o salta l'appuntamento programmato per le iniezioni, potrebbe dover assumere altri medicinali o adottare altre precauzioni per ridurre il rischio di acquisire l'HIV e di sviluppare probabilmente una resistenza virale.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se pensa di aver contratto l'HIV. Potrebbero voler effettuare ulteriori esami per assicurarsi che lei non abbia l'HIV.
- Se manifesta una malattia simil-influenzale, potrebbe significare che ha contratto di recente l'HIV. Questi potrebbero essere segni di infezione da HIV:
 - stanchezza
 - febbre
 - dolori articolari o muscolari
 - mal di testa
 - vomito o diarrea
 - eruzione cutanea
 - sudorazioni notturne
 - linfonodi ingrossati nel collo o nell'inguine.

→ **Informi il medico o l'infermiere se manifesta una malattia simil-influenzale**, nel corso del mese precedente l'inizio del trattamento con Yeytuo o in qualsiasi momento durante l'assunzione di Yeytuo.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha altre domande su come prevenire l'infezione da HIV.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a soggetti di peso inferiore a 35 kg perché non è stato studiato su questi individui.

Altri medicinali e Yeytuo

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Yeytuo può interagire con altri medicinali. Ciò può impedire a Yeytuo o agli altri medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico o l'infermiere può dover aggiustare la dose o controllare i livelli ematici.

Medicinali che non devono mai essere assunti con Yeytuo:

- **rifampicina**, usata per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi
- **carbamazepina, fenitoina**, utilizzate per prevenire le crisi convulsive
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico utilizzato contro la depressione e l'ansia.

→ Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, **non prenda Yeytuo e informi subito il medico o l'infermiere.**

Si rivolga al medico o all'infermiere in particolare se sta assumendo:

- medicinali usati per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi, contenenti:
 - rifabutina o rifapentina
- anticonvulsivanti utilizzati per trattare l'epilessia e prevenire le crisi convulsive, contenenti:
 - oxcarbazepina o fenobarbitale
- medicinali usati per trattare l'emicrania, contenenti:
 - diidroergotamina o ergotamina
- medicinali usati per trattare l'impotenza e l'ipertensione polmonare, contenenti:
 - sildenafil o tadalafil
- medicinali usati per trattare l'impotenza, contenenti:
 - vardenafil
- corticosteroidi (noti anche come "steroidi") assunti oralmente o somministrati mediante iniezione usati per trattare allergie, malattie infiammatorie intestinali e altre malattie che causano infiammazione, contenenti:
 - desametasone o idrocortisone/cortisone
- medicinali usati per ridurre il colesterolo, contenenti:
 - lovastatina o simvastatina
- antiaritmici usati per trattare problemi al cuore, contenenti:
 - digossina
- medicinali usati per favorire il sonno, contenenti:
 - midazolam o triazolam
- anticoagulanti usati per prevenire e trattare i coaguli di sangue, contenenti:
 - rivaroxaban, dabigatran o edoxaban.

→ **Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali** o se inizia ad assumerli durante il trattamento con Yeytuo. Non sospenda il trattamento senza contattare il medico o l'infermiere.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno deve parlarne con il medico o l'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yeytuo non dovrebbe avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Yeytuo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Yeytuo

Prima di iniziare il trattamento con Yeytuo e prima di ogni iniezione, **deve avere un test per l'HIV negativo**.

All'inizio della terapia con Yeytuo, assumerà delle compresse per via orale e il medico o l'infermiere le somministrerà iniezioni sotto la pelle (per via sottocutanea). Successivamente le iniezioni verranno effettuate ogni 6 mesi.

Giorno 1:

- **Due compresse** da prendere per bocca. Queste possono essere assunte con o senza cibo.
- **Due iniezioni** somministrate dal medico o dall'infermiere. Le due iniezioni verranno somministrate contemporaneamente a una distanza di almeno 5 centimetri l'una dall'altra e potranno essere effettuate nell'addome (pancia) o nella coscia.

Giorno 2:

- **Due compresse** da prendere per bocca, come sopra.

Ogni 6 mesi:

- **Due iniezioni** somministrate dal medico o dall'infermiere, come sopra.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, può dividerla a metà. Per assumere la dose completa, prenda entrambe le metà della compressa una dopo l'altra. Non conservi la compressa divisa.

È importante che si presenti a tutti gli appuntamenti programmati ogni 6 mesi (26 settimane) per ricevere le iniezioni di Yeytuo. Questo continuerà ad aiutarla a proteggerla dall'infezione da HIV.

- Fissi un appuntamento con il medico o l'infermiere per assicurarsi di ricevere le prossime iniezioni in tempo.
- Le iniezioni successive dovranno essere effettuate entro 28 settimane dall'ultima iniezione.

Se prende più Yeytuo di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico, all'infermiere o al farmacista per un consiglio. Se prende una dose di Yeytuo superiore a quella raccomandata può avere un rischio maggiore di manifestare i possibili effetti indesiderati di questo medicinale (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

È importante che non salti alcuna dose delle compresse di Yeytuo.

Se dimentica di prendere le compresse, informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista.

Se vomita entro 3 ore dall'assunzione delle compresse di Yeytuo, contatti subito il medico o l'infermiere e prenda altre due compresse. Se vomita dopo più di 3 ore dall'assunzione di Yeytuo, non ha bisogno di assumere altre compresse fino alla dose delle compresse o all'iniezione successiva programmata.

Se salta un appuntamento per l'iniezione di Yeytuo

- Se non può presentarsi a un appuntamento per le iniezioni, contatti il medico o l'infermiere il prima possibile per discutere delle sue opzioni. Se non può presentarsi a un appuntamento programmato per un'iniezione, in alternativa può assumere temporaneamente le compresse di Yeytuo.
- **Utilizzo delle compresse di Yeytuo se deve saltare un appuntamento per l'iniezione**
 - **Assuma una compressa per bocca, ogni 7 giorni fino alla ripresa delle iniezioni.**
Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.
 - È importante continuare ad assumere Yeytuo come raccomandato dal medico o dall'infermiere.

Non interrompa l'assunzione di Yeytuo senza parlarne con il medico o l'infermiere.

Assuma Yeytuo per il periodo prescritto dal medico. Non interrompa il trattamento a meno che non sia indicato dal medico. Saltare le iniezioni o l'assunzione delle compresse di Yeytuo aumenta il rischio di acquisire l'HIV.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yeytuo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yeytuo

Il principio attivo è lenacapavir. Ogni compressa contiene lenacapavir sodico equivalente a 300 mg di lenacapavir.

Gli altri componenti sono

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421), cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica (E468), copovidone, magnesio stearato (E572), polossamero (vedere paragrafo 2, *Yeytuo contiene sodio*).

Film di rivestimento

Polivinile alcool (E1203), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido nero (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Yeytuo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Yeytuo sono beige, a forma di capsula, rivestite con film e con impresso "GSI" da un lato e "62L" dall'altro lato. Yeytuo è disponibile in un flacone da 4 compresse. Ogni flacone contiene del gel di silice essiccante che è necessario lasciare nel flacone per aiutare a proteggere le compresse. Il gel di silice essiccante è contenuto in un sacchetto separato e non deve essere ingerito.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETÀ COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).