

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienas devas flakons satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 463,5 mg lenakapavīra (*lenacapavir*)/ 1,5 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, dzeltens līdz brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yeytuo injekcija kombinācijā ar drošāka seksa praksi ir paredzēta pirmskontakta profilaksei (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP), lai mazinātu seksuāla kontakta ceļā iegūtas HIV-1 infekcijas risku pieaugušajiem un pusaudžiem ar paaugstinātu HIV-1 iegūšanas risku un ķermeņa masu vismaz 35 kg (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Yeytuo terapija jāparaksta HIV profilakses vadīšanā pieredzējušam veselības aprūpes speciālistam.

Katra injekcija jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Visām personām ir jāveic HIV-1 skrīnings pirms lenakapavīra lietošanas sākšanas, pirms katras turpmākās injekcijas un papildus, kad klīniski nepieciešams (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Gan kombinētā antigēnu/antivielu testa, gan HIV RNS testa rezultātam jābūt negatīvam. Zāļu parakstītājiem tiek ieteikts veikt abus testus, pat ja HIV RNS testa rezultāts kļūst pieejams pēc lenakapavīra lietošanas sākšanas. Ja nav pieejama kombinētās testēšanas stratēģija, kas ietver abas analīzes, testēšana jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Pirms Yeytuo lietošanas sākšanas veselības aprūpes speciālistiem jāapzina cilvēki, kuriem ir piemērots devu plāns ar nepieciešamo uzsākšanas devu un turpmākajām devām ik pēc 6 mēnešiem, un jāinformē šie cilvēki par plānoto devu ievadīšanas vizīšu apmeklēšanas svarīgumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Devu plāns pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg ietver nepieciešamo uzsākšanas devu (subkutānas injekcijas un iekšķīgi lietojamās tabletes), kam seko turpmākās devas (subkutānas injekcijas) ik pēc 6 mēnešiem (1. tabula).

Iekšķīgi lietojamās tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt Yeytuo tablešu zāļu aprakstu).

1. tabula. Lenakapavīra uzsākšanas un turpmāko devu plāns

Laiks	
Lenakapavīra deva: uzsākšana^a	
1. diena	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^b) 600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
2. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
Lenakapavīra deva: turpmākās devas	
Reizi 6 mēnešos (26 nedēļas) ^c +/- 2 nedēļas	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^b)

a Ir jāievēro pilnīgs uzsākšanas devu plāns, kas ietver subkutānas injekcijas un iekšķīgi lietojamas tabletes; lenakapavīra efektivitāte ir noteikta tikai ar šo devu plānu.

b Divas injekcijas, otro injekciju ievada vismaz 5 centimetru attālumā no pirmās injekcijas vietas (skatīt punktu "Lietošanas veids").

c Pēc pēdējās injekcijas datuma.

Izlaista deva

Paredzama injekciju aizkavēšanās

Ja turpmāko devu ievadīšanas periodā paredzams, ka plānotā 6 mēnešu injekcijas ievadīšana aizkavēsies par vairāk nekā 2 nedēļām, injekcijas aizvietošanas nolūkos ierobežotu laiku iekšķīgi var lietot ("oral bridging") lenakapavīra tabletes (ja nepieciešams, līdz 6 mēnešiem), līdz injekcijas tiek atsāktas. Iekšķīga zāļu lietošana injekcijas aizvietošanas nolūkos jāsāk 26–28 nedēļas pēc pēdējās injekcijas. Devu plāns ir šāds: iekšķīgi jālieto 300 mg (1 tablete) ik pēc 7 dienām. Atsāciet turpmāko injekcijas devu lietošanu 7 dienu laikā pēc pēdējās iekšķīgās devas (skatīt 1. tabulu).

Izlaistas injekcijas

Ja turpmāko devu ievadīšanas periodā ir pagājušas vairāk nekā 28 nedēļas pēc pēdējās injekcijas un injekcijas devas aizvietošanas nolūkos iekšķīgi nav lietotas lenakapavīra tabletes, atsāciet uzsākšanas devu plānu no 1. dienas (skatīt 1. tabulu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem. Pieejamie dati par lenakapavīra lietošanu cilvēkiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Lenakapavīra lietošana nav pētīta cilvēkiem ar nieru slimību terminālajā stadijā ($CrCl < 15$ ml/min vai tiek saņemta nieru aizstājterapija) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc lenakapavīrs jālieto piesardzīgi šādiem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana cilvēkiem ar viegliem vai vidēji smagiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Lenakapavīra lietošana nav pētīta cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc lenakapavīrs jālieto piesardzīgi šādiem cilvēkiem.

Pediatriskā populācija

Lenakapavīra drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai.

Lenakapavīra injekcijas drīkst ievadīt tikai subkutāni vēderā vai augšstilbā (divas injekcijas, otro injekciju ievadot vismaz 5 centimetru attālumā no pirmās injekcijas vietas), un tās ir jāievada veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu). Injekcijas NEDRĪKST veikt intradermāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu skatīt sadaļā “Lietošanas norādījumi” lietošanas instrukcijā. “Lietošanas norādījumi” ir pieejami arī kartītes veidā injekcijas komplektā.

Pēc lenakapavīra injekcijas veidojas zāļu zemādas depo, tādējādi lenakapavīrs lēnām izdalās no ievadīšanas vietas. Dažiem cilvēkiem tāpēc var veidoties mezgls injekcijas vietā (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana cilvēkiem, kuru HIV-1 statuss nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem, piemēram:

- antimikobakteriāliem līdzekļiem; rifampicīnu;
- pretkrampju līdzekļiem: karbamazepīnu, fenitoīnu;
- augu izcelsmes līdzekļiem: divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)

(skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Profilakses stratēģija

Yeytuo drīkst lietot tikai HIV-1 infekcijas profilaksei cilvēkiem, kam ir apstiprināts HIV negatīvs statuss. Pirms lenakapavīra lietošanas sākšanas ir jāapstiprina, ka HIV-1 statuss ir negatīvs. Cilvēkiem jāveic atkārtotas HIV-1 analīzes pirms katras turpmākās lenakapavīra injekcijas un papildus, kad klīniski nepieciešams.

Ja ir aizdomas par nesenu (<1 mēneša laikā notikušu) HIV-1 iedarbību vai klīniskie simptomi norāda uz akūtu HIV-1 infekciju, HIV-1 statuss ir vēlreiz jāapstiprina.

Yeytuo ir jālieto HIV-1 infekciju profilaksei kā daļu no seksuāli transmisīvo slimību (STS) riska mazināšanas stratēģijas. Ir jāapzina cilvēki, kam ir piemērots devu plāns ar nepieciešamo uzsākšanas devu un turpmākām injekcijām ik pēc 6 mēnešiem. Nepieciešamās uzsākšanas devas un turpmāko devu plāna neievērošana (skatīt 4.2. apakšpunktu) var izraisīt inficēšanos ar HIV-1. Cilvēki ir jāatbalsta un jākonsultē par līdzestību lenakapavīra lietošanas plānam, citiem pasākumiem STS novēršanai, kā arī HIV-1 un citu STS testēšanas nozīmīgumu.

Vidējā lenakapavīra koncentrācija plazmā, kas saistīta ar būtisku pretvīrusu darbību, tika sasniegta 2. dienā pēc nepieciešamās uzsākšanas devas un uzturēta visa 26 nedēļu dozēšanas intervāla laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Precīzs laiks no lenakapavīra lietošanas uzsākšanas HIV-1 pirmskontakta profilakses nolūkā līdz maksimālai aizsardzībai pret inficēšanos ar HIV-1 nav zināms.

Rezistences risks

Lenakapavīrs ne vienmēr var efektīvi novērst inficēšanos ar HIV-1 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pastāv risks, ka izveidosies rezistence pret lenakapavīru, ja cilvēks inficējas ar HIV-1 pirms Yeytuo saņemšanas, šo zāļu saņemšanas laikā vai pēc Yeytuo lietošanas pārtraukšanas. Lai mazinātu šo risku, ir būtiski apstiprināt negatīvu HIV-1 statusu pirms katras turpmākās injekcijas un papildus, kad klīniski nepieciešams. Tikai Yeytuo lietošana nenodrošina pilnvērtīgu HIV-1 ārstēšanas režīmu, un dažiem cilvēkiem ar nekonstatētu HIV-1 infekciju, kuri lietoja tikai Yeytuo, radās mutācijas.

Cilvēkiem, kuriem ir apstiprināta HIV-1 infekcija, ir nekavējoties jāuzsāk pilnvērtīgs HIV-1 ārstēšanas režīms, lai mazinātu rezistences veidošanās risku.

Ilgstošas darbības īpašības

Lenakapavīra koncentrācijas atlikums var saglabāties cilvēka sistēmiskajā asinsritē ilgu laiku (līdz 12 mēnešiem vai ilgāk).

Šī koncentrācija var ietekmēt citu zāļu (t.i., jutīgo CYP3A un/vai P-gp substrātu) iedarbību, kuru lietošana tiek uzsākta 9 mēnešu laikā pēc pēdējās lenakapavīra subkutānās devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja lenakapavīra lietošana ir pārtraukta, bet PrEP turpināšana ir klīniski piemērota, jāapsver alternatīvas PrEP formas un jāuzsāk to lietošana 28 nedēļu laikā pēc pēdējās lenakapavīra injekcijas.

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā neatbilstošas ievadīšanas gadījumā

Neatbilstošas ievadīšanas (intradermālas injekcijas) gadījumi tikuši saistīti ar nopietnām reakcijām injekcijas vietā, tostarp nekrozi un čūlu. Yeytuo injekcijas drīkst veikt tikai subkutāni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lēni izzūdoši vai neizzūdoši mezgliņi un sacietējumi injekcijas vietā

Yeytuo ievadīšana var izraisīt lokālas reakcijas injekcijas vietā (*injection site reactions*, ISR), tostarp mezgliņus un sacietējumus. Veselības aprūpes speciālistam jāinformē pacienti, ka mezgliņu un sacietējumu izzušana injekcijas vietā var aizņemt ilgāku laiku nekā citu ISR gadījumā vai arī tie var neizzust vispār (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms, kas dažiem dalībniekiem veicina mezgliņu saglabāšanos injekcijas vietā, nav pilnībā skaidrs, bet var būt saistīts ar zemādas zāļu depo un ar to saistīto reakciju uz svešķermeni injekcijas vietā. Neizzūdošas ISR gadījumā jāveic klīniska uzraudzība.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir mēreni CYP3A un P-gp inducētāji, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenakapavīra farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir CYP3A, P-gp un UGT1A1 substrāts. Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētāji var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas savukārt var mazināt lenakapavīra efektivitāti. Lenakapavīra lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji spēcīgi CYP3A un P-gp inducētāji var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā. Lenakapavīra lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A un P-gp inducētājiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi) var nozīmīgi palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori atsevišķi vai spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori kopā neizraisa klīniski nozīmīgu lenakapavīra iedarbības palielināšanos.

Lenakapavīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors. Ieteicams ievērot piesardzību, ja lenakapavīrs tiek lietots vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A un/vai P-gp substrātu ar šauru terapeitiskās darbības indeksu. Lenakapavīrs nav klīniski nozīmīgs BCRP inhibitors un neinhibē OATP.

Klīniskie dati par lenakapavīra mijiedarbību ar citām zālēm, kur tiek ietekmēts lenakapavīrs, ir iegūti no pētījumiem ar iekšķīgi lietotu lenakapavīru. Klīniskie dati par subkutāni lietota lenakapavīra mijiedarbību ar citām zālēm nav pieejami.

2. tabula. Mijiedarbība starp Yeytuo un citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Videjās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Yeytuo
<i>ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI</i>		
Rifampicīns ^{a,b} (600 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp un UGT inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga rifabutīna vai rifapentīna lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamazepīns Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns Fenobarbitāls	Vienlaicīga karbamazepīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla vai fenitoīna lietošana ar lenakapavīru var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvu pretkrampju līdzekļu lietošana.
<i>AUGU IZCELSMES ZĀLES</i>		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga divšķautņu asinszāles lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Yeytuo
<i>PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI</i>		
Atazanavīrs/kobicistats ^{b,c,d} (300 mg/150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un UGT1A1 un P-gp inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Efavirens ^{b,c,d} (600 mg reizi dienā) (vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Kobicistats ^{b,c,d} (150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Darunavīrs/kobicistats ^{b,c,d} (800 mg/150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors un inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovīra alafenamīds ^{c,e} (25 mg) (P-gp substrāts)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovīrs ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofovīra alafenamīda devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDU ATVASINĀJUMI</i>		
Dihidroergotamīns Ergotamīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība, ja dihidroergotamīnu vai ergotamīnu lieto vienlaicīgi ar lenakapavīru.
<i>FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI</i>		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar PDE-5 inhibitoriem var palielināt to koncentrāciju plazmā.	PDE-5 inhibitoru lietošana plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā: vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama. PDE-5 inhibitoru lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai: Sildenafilis: ieteicamā sākuma deva ir 25 mg. Vardenafilis: ne vairāk kā 5 mg 24 stundu periodā. Tadalafilis: - Lietošanai pēc nepieciešamības: ne vairāk kā 10 mg ik pēc 72 stundām - Lietošanai reizi dienā: deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Yeytuo
KORTIKOSTEROĪDI (sistēmiskie)		
Deksametazons Hidrokortizons/kortizons	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Sistēmiskas iedarbības deksametazona vienlaicīga lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem, kuru iedarbību ievērojami palielina CYP3A inhibitori, var palielināt Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma risku. Sākt ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu. Lietojot sistēmiskas iedarbības deksametazonu vienlaikus ar lenakapavīru, jāievēro piesardzība, jo īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Sākt lietot lovastatīnu un simvastatīnu ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu (piemēram, miopātiju).
Atorvastatīns		Atorvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pitavastatīns ^{c,c} (2 mg vienreizējā deva; vienlaicīgi vai 3 dienas pēc lenakapavīra lietošanas) (OATP substrāts)	Pitavastatīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pitavastatīna un rosuvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rosuvastatīns ^{c,c} (5 mg vienreizējā deva) (BCRP un OATP substrāts)	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms ^{c,c} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; vienlaicīga lietošana) (CYP3A substrāts)	Midazolāms: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroksimidazolāms ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Jāievēro piesardzība, ja midazolāmu vai triazolāmu lieto vienlaicīgi ar lenakapavīru.
Midazolāms ^{c,c} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; 1 dienu pēc lenakapavīra lietošanas) (CYP3A substrāts)	Midazolāms: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroksimidazolāms ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Yeytuo
Triazolāms	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar triazolāmu var palielināt triazolāma koncentrāciju plazmā.	
ANTIKOAGULANTI		
Tiešie iekšķīgi lietojamie antikoagulanti (Direct Oral Anticoagulants, DOAC) Rivaroksabans Dabigatrāns Edoksabāns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar DOAC var palielināt DOAC koncentrāciju plazmā.	Iespējamā asiņošanas riska dēļ var būt nepieciešama DOAC devas pielāgošana. Sīkāku informāciju par lietošanu kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem un/vai P-gp inhibitoriem skatiet DOAC zāļu aprakstā.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols ^{a,b,h} (400 mg divas reizes dienā/200 mg divas reizes dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Itrakonazols Ketokonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu vai ketokonazolu var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
H2 RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns ^{a,b} (40 mg reizi dienā, 2 stundas pirms lenakapavīra lietošanas)	Famotidīns: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Famotidīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
IEKŠKĪGI LIETOJAMIE VAI ILGSTOŠAS DARBĪBAS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļi: Medroksiprogesterona acetāts Etonogestrels Noretisterona enantāts	Novērojumos gūtie dati neliecina par klīniski nozīmīgām izmaiņām ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļu iedarbībā.	Iekšķīgi lietojamo vai ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana nav nepieciešama.
Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi: Etinilestradiols Progestīni	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu koncentrāciju plazmā.	
DZIMUMHORMONI (feminizējošie vai maskulinizējošie)		
Estradiols Testosterons	Novērojumos gūtie dati neliecina par klīniski nozīmīgām izmaiņām estradiola un testosterona iedarbībā.	Šo dzimumhormonu devas pielāgošana nav nepieciešama.
Antiandrogēni Progestogēns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	

a Tukšā dūšā.

b Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 300 mg vienreizējā devā.

c Sāta stāvoklī.

d Šie pretretrovīrusu līdzekļi ir atsauces enzīmu/transportieru zondes, un tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar lenakapavīru PrEP indikācijai.

e Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 600 mg vienreizējā devā, kam sekoja piesātinošā shēma ar 600 mg divas reizes dienā 2 dienas. Kopā ar katru no vienlaicīgi lietotajām zālēm tika iekšķīgi lietotas vienreizējās 600 mg lenakapavīra devas.

- f Tenofovīra alafenamīds *in vivo* tiek pārvērsts par tenofovīru.
- g Galvenais midazolāma aktīvais metabolīts.
- h Šis pētījums tika veikts, lietojot vorikonazola 400 mg piesātinošo devu divas reizes dienā vienu dienu, kam sekoja 200 mg uzturošā deva divas reizes dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Personas, kurām var iestāties grūtniecība

Personas, kurām var iestāties grūtniecība, ir jākonsultē par lenakapavīra injekcijas ilgstošās darbības īpašībām.

Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārrunā ieguvumi un riski saistībā ar Yeytuo lietošanas uzsākšanu vai turpināšanu grūtniecības laikā.

Grūtniecība

Dati par lenakapavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (130 dzemdības). Nelabvēlīga grūtniecības iznākuma rādītāji dalībniecēm, kuras saņēma Yeytuo, bija līdzīgi ziņotajiem salīdzināmajiem rādītājiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Yeytuo lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja paredzamais ieguvums pārsniedz potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Lenakapavīrs izdalās cilvēka pienā. Lenakapavīrs zemā koncentrācijā tika konstatēts zīdaiņiem, kurus ar krūti baroja sievietes, kam Yeytuo lietošanas laikā bija iestājusies grūtniecība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pietiekamas informācijas par lenakapavīra blakusparādībām jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Yeytuo lietošanu barošanas ar krūti laikā var apsvērt, ja paredzamais ieguvums pārsniedz potenciālo risku bērnam.

Fertilitāte

Nav datu par lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paredzams, ka Yeytuo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pētījumos PURPOSE 1 un PURPOSE 2 bija reakcijas injekcijas vietā (attiecīgi 71% un 85%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biezuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$) ļoti reti ($<1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sastopamības biežums ^a	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	reakcijas injekcijas vietā ^b

a Biežums noteikts, pamatojoties uz visiem pētījumos PURPOSE 1 un PURPOSE 2 novērotajiem nevēlamajiem notikumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), kuras pētnieks attiecināja uz lenakapavīru (vai procedūru).

b Ietver mezglus injekcijas vietā, sāpes, sacietējumu, eritēmu, pietūkumu, niezi, zilumu veidošanos, siltumu, ādas krāsas izmaiņas, tūsku, čūlu, hematomu, asiņošanu un diskomfortu.

Ar injekciju saistītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lokālas reakcijas injekcijas vietā (ISR)

PURPOSE 1

Pētījumā PURPOSE 1 ISR radās 71% dalībnieču, kuras saņēma lenakapavīru, un 38% dalībnieču, kuras saņēma placebo injekcijas (un emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu (FTC/TAF) vai emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (FTC/TDF)). Lielākajai daļai dalībnieču, kuras saņēma lenakapavīru, ISR bija vieglas (1. pakāpe, 50%) vai vidēji smagas (2. pakāpe, 21%). Par 3. pakāpes ISR ziņots 4 (0,2%) dalībnieču, un tās ietvēra čūlu un mezglu. Lenakapavīra lietošanu ISR dēļ pārtrauca 4 (0,2%) dalībnieces.

Mezglī. Ziņots, ka mezgli injekcijas vietā radās 66% dalībnieču, kuras saņēma lenakapavīru, un šī blakusparādība izzuda lēnāk nekā pārējās ISR. Mediānais mezglu saglabāšanās ilgums bija 274 (180, 407) dienas. 70% injekcijas vietā radušos mezglu, kas saistīti ar lenakapavīra injekcijām 1. dienā, izzuda mediāni 276 dienu laikā.

Citas ISR. Citas ISR, kas novērotas vairāk nekā 2% dalībnieču, kuras saņēma lenakapavīru, bija sāpes (34%), pietūkums (5%), sacietējums (4%) un nieze (3%). Mediānais ISR saglabāšanās ilgums, izņemot mezglus un sacietējumus, bija 9 (4–30) dienas.

PURPOSE 2

Pētījumā PURPOSE 2 ISR radās 85% dalībnieku, kuri saņēma lenakapavīru, un 70% dalībnieku, kuri saņēma placebo injekcijas (un FTC/TDF). Lielākajai daļai dalībnieku ISR bija vieglas (1. pakāpe, 66%) vai vidēji smagas (2. pakāpe, 18%). Par 3. pakāpes ISR ziņots 14 (0,6%) dalībnieku, un tās ietvēra čūlu, sāpes, eritēmu, tūsku un dermatītu. Lenakapavīra lietošanu ISR dēļ pārtrauca 26 (1,2%) dalībnieku.

Mezglīni. Ziņots, ka mezgli injekcijas vietā radās 65% dalībnieku, un šī blakusparādība izzuda lēnāk nekā pārējās ISR. Mediānais mezglu saglabāšanās ilgums bija 239 (163, 362) dienas. 70% injekcijas vietā radušos mezglu, kas saistīti ar lenakapavīra injekcijām 1. dienā, izzuda mediāni 269 dienu laikā.

Citas ISR. Citas ISR, kas novērotas vairāk nekā 2% dalībnieku, kuri saņēma lenakapavīru, bija sāpes (58%), eritēma (18%), sacietējums (16%), pietūkums (7%), nieze (4%), zilumu veidošanos (3%) un siltums (2%). Mediānais ISR saglabāšanās ilgums, izņemot mezglus un sacietējumus, bija 4 (2–8) dienas.

Pediatriskā populācija

Lenakapavīra drošums pētījumos PURPOSE 1 un PURPOSE 2 tika novērtēts 59 pusaudžiem vecumā no 16 līdz <18 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg. Nevēlamās blakusparādības pusaudžiem atbilda pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai cilvēkam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Yeytuo pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un cilvēka klīniskā stāvokļa novērošanu. Tā kā lenakapavīram ir augsta saistība ar proteīniem, tā nozīmīga izvadīšana ar hemodialīzi ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi. ATK kods: J05AX31.

Darbības mehānisms

Lenakapavīrs ir vairākpakāpju, selektīvs HIV-1 kapsīda funkcijas inhibitors, kas tieši piesaistās robežvirsmā starp kapsīda proteīna (CA) apakšvienībām. Lenakapavīrs inhibē HIV-1 replikāciju, kavējot vairākus būtiskus soļus vīrusa dzīves ciklā, ieskaitot kapsīda mediēto HIV-1 provirālās DNS iekļaušanu kodolā (bloķējot kodola importa proteīnu piesaistīšanos kapsīdam), vīrusa veidošanos un atbrīvošanos (kavējot Gag/Gag-Pol funkcionēšanu, samazinot CA apakšvienību veidošanos) un kapsīda serdes veidošanos (kavējot kapsīda apakšvienību saistīšanos, izraisot kapsīda anomālijas).

Pretvīrusu aktivitāte un selektivitāte *in vitro*

Lenakapavīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4⁺ T limfocītos. Savvaļas tipa (*wild-type*, WT) HIV-1 vīrusam EC₅₀ un selektivitātes (CC₅₀/EC₅₀) vērtības attiecīgi bija robežās no 30 līdz 190 pM un no 140 000 līdz > 1 670 000. Savvaļas tipa HIV-1 vīrusam proteīnu pielāgotā lenakapavīra EC₉₅ MT-4 T šūnu līnijā bija 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapavīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), ieskaitot apakštīpus A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavīra aktivitāte pret HIV-2 izolātiem bija 15 līdz 25 reizes mazāka salīdzinājumā ar aktivitāti pret HIV-1.

Rezistence

Šūnu kultūrā

HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret lenakapavīru tika izdalīti šūnu kultūrā. *In vitro* rezistences pret lenakapavīru atlasē tika atklātas 7 CA mutācijas: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S un T107N atsevišķi vai divkārtējā kombinācijā. Fenotipiskā jutība pret lenakapavīru samazinājās 4 līdz > 3 226 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu.

Klīniskajos pētījumos

Pētījuma PURPOSE 1 lenakapavīra grupas dalībniecēm bija 2 jaunas infekcijas gadījumi (infekcijas, kas radās pēc tam, kad sāka lenakapavīra lietošana HIV-1 PrEP nolūkā). Abi infekcijas gadījumi radās pēc primārās analīzes laika. Vienas dalībnieces vīrusa genotipēšanas laikā netika atrastas ar lenakapavīra rezistenci saistītas kapsīdu substitūcijas. Otrajai dalībniecei vīrusa slodze bija pārāk zema genotipēšanai..

Pētījumā PURPOSE 2 lenakapavīra grupā bija 3 jaunas infekcijas. Viens no infekcijas gadījumiem radās pēc primārās analīzes laika. Ar lenakapavīra rezistenci saistītas kapsīdu substitūcijas konstatēja vīrusos no 3 dalībniekiem, 2 ar N74D un 1 ar Q67H/K70R.

Krusteniskā rezistence

Lenakapavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika pārbaudīta pret plašu HIV-1 vietas mērķētu mutāciju spektru un no pacientiem iegūtu HIV-1 izolātu spektru ar rezistenci pret 4 galvenajām pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, INSTI un PI; n = 58), kā arī pret vīrusiem ar rezistenci pret nobriešanas inhibitoriem (n = 32) un rezistenci pret iekļūšanas inhibitoru (*entry inhibitors*, EI) grupu (fostemsavīrs, ibalizumabs, maraviroks un enfuvirtīds; n = 42). Šie dati liecināja par pilnu lenakapavīra aktivitāti pret visiem pārbaudītajiem variantiem, norādot uz rezistences nepārklāšanos. Turklāt dabiski radušies Gag polimorfismi neietekmēja lenakapavīra pretvīrusu aktivitāti pacientu izolātos.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Paralēlu grupu QT/QTc novērtējuma pētījumā lenakapavīram netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTcF intervālu. Lietojot lenakapavīru supratēpētiskā devā (16 reizes lielākā par lenakapavīra terapeitisko iedarbību), QTcF paredzamā vidējā (90% ticamības intervāla augšējā robeža) pagarināšanās bija 2,6 (4,8) ms, un netika konstatēta saistība (p = 0,36) starp novēroto lenakapavīra koncentrāciju plazmā un QtcF izmaiņām.

Klīniskie dati

Lenakapavīra efektivitāte un drošums HIV-1 infekcijas profilaksē tika novērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, ar aktīvo vielu kontrolētos starptautiskos pētījumos (PURPOSE 1 un PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Šis pētījums tika veikts ar seksuāli aktīvām bioloģiskajam dzimumam atbilstošām (cisdzimtes) sievietēm. Dalībnieces attiecībā 2:2:1 tika randomizēti iedalīti grupās, kurās saņēma vai nu lenakapavīru saskaņā ar ieteicamo devu plānu (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu; n = 2 134), vai FTC/TAF reizi dienā (n = 2 136), vai FTC/TDF reizi dienā (n = 1 068).

Mediānais dalībnieču vecums bija 21 gads (diapazons 16–26), un 99,9% piederēja melnādainajai rasei. Randomizēto dalībnieču sākumstāvokļa raksturojums atlasītajā populācijā bija līdzīgs.

Lenakapavīra efektivitāti noteica, salīdzinot HIV-1 sastopamību lenakapavīra grupā un HIV-1 sastopamību FTC/TDF grupā. HIV-1 infekcijas gadījumi netika novēroti nevienai (0%) dalībniecei lenakapavīra grupā, bet tika novēroti 16 (1,5%) dalībniecēm FTC/TDF grupā. Lenakapavīrs uzrādīja pārākumu, samazinot HIV-1 inficēšanās risku par 100% salīdzinājumā ar FTC/TDF (4. tabula).

4. tabula. Kopējie HIV-1 infekcijas iznākumi pētījumā PURPOSE 1

	Lenakapavīrs n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Sastopamības rādītājs (95% TI)
Cilvēkgadi	1 939	949	-
HIV-1 infekcijas (sastopamība uz 100 cilvēkgadiem)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavīrs/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

TI = ticamības intervāls

PURPOSE 2

Šis pētījums tika veikts ar seksuāli aktīviem bioloģiskajam dzimumam atbilstošiem (cisdzimtes) vīriešiem, transsvējiem, transvīriešiem un nebināra dzimuma personām. Dalībnieki attiecībā 2:1 tika randomizēti iedalīti grupās, kurās saņēma vai nu lenakapavīru saskaņā ar ieteicamo devu plānu (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu; n = 2 179), vai FTC/TDF reizi dienā (n = 1 086).

Dalībnieku mediānais vecums bija 29 gadi (diapazons 17–74); 33% dalībnieku bija baltādainie, 27% bija melnādainie, 13% bija aziāti, un 63% piederēja latīņamerikāņu rasei; 22% dalībnieku identificējās kā konkrētam dzimumam nepiesaistītas personas (transsvējietes, transvīrieši un nebināras personas), un 1% dalībnieku bija vecāki par 65 gadiem. Randomizēto dalībnieku sākumstāvokļa raksturojums atlasītajā populācijā bija līdzīgs.

Lenakapavīra efektivitāti noteica, salīdzinot HIV-1 sastopamību lenakapavīra grupā un HIV-1 sastopamību FTC/TDF grupā. HIV-1 infekcijas gadījumi tika novēroti 2 (0,1%) dalībniekiem lenakapavīra grupā, salīdzinot ar 9 (0,8%) dalībniekiem FTC/TDF grupā. Lenakapavīrs uzrādīja pārkāpumu, samazinot risku par 89% salīdzinājumā ar FTC/TDF (5. tabula). HIV-1 infekcijas diviem dalībniekiem, kuri saņēma lenakapavīru, tika diagnosticētas ar standarta seroloģisko HIV testēšanu.

5. tabula. Kopējie HIV-1 infekcijas iznākumi pētījumā PURPOSE 2

	Lenakapavīrs n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Sastopamības rādītājs (95% TI)
Cilvēkgadi	1 938	967	-
HIV-1 infekcijas (sastopamība uz 100 cilvēkgadiem)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavīrs/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

TI = ticamības intervāls

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par lenakapavīru vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Subkutāna ievadīšana

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas bija 91%. Pēc lenakapavīra subkutānas ievadīšanas veidojas zāļu depo, un lenakapavīrs lēni atbrīvojas no ievadīšanas vietas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 84 dienas pēc devas.

Iekšķīga lietošana

Pēc iekšķīgas lietošanas lenakapavīrs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 4 stundas pēc lenakapavīra lietošanas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi,

lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir zema (aptuveni no 4 līdz 7%). Lenakapavīrs ir P-gp substrāts.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lenakapavīra AUC, $C_{\max}$ un $T_{\max}$ rādītāji pēc lietošanas ar maltīti, kas satur mazu tauku daudzumu (aptuveni 400 kkal, tauku saturs 25%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 1 000 kkal, tauku saturs 50%), bija salīdzināmi. Lenakapavīru var lietot iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā.

Farmakokinētiskie rādītāji

Populācijas farmakokinētisko rādītāju aplēses pēc lenakapavīra iekšķīgas un subkutānas lietošanas pieaugušajiem un pusaudžiem (ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ir norādītas 6. tabulā. Pēc lenakapavīra subkutānas ievadīšanas vēderā vai augšstilbā tiek panākts līdzīgs iedarbības līmenis.

6. tabula. Lenakapavīra farmakokinētiskie rādītāji pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri saņēma Yeytuo

Rādītāja vidēja vērtība (%CV) ^{a b}	No 1. dienas līdz 26. nedēļas beigām	Līdzsvara koncentrācija
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 = variācijas koeficients

a Simulētā iedarbība, izmantojot populācijas FK analīzi.

b Vidējā lenakapavīra koncentrācija plazmā sasniedza inhibējošo koeficientu 4 (IQ4; 4 reizi vairāk par *in vitro* proteīnu koriģēto 95% efektīvo koncentrāciju), kas saistīts ar nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti, nepieciešamā uzsākšanas devu plāna 2. dienā un saglabājās virs IQ4 visā 26 nedēļu intervālā starp devām.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra līdzsvara koncentrācijas izkļedes tilpums bija 1 657 litri. Lenakapavīrs lielā apjomā saistās ar plazmas proteīniem (99,8%).

Biotransformācija

Pēc radioaktīvi iezīmētas lenakapavīra devas vienreizējas intravenozas ievadīšanas veselām pētāmajām personām 76% no kopējās radioaktīvi iezīmētās devas izdalījās izkārnījumos un < 1% izdalījās urīnā. Lenakapavīrs neizmainītā veidā bija galvenā struktūrdaļa plazmā (69%) un izkārnījumos (33%). Lenakapavīra eliminācijā metabolismam ir mazāka loma. Lenakapavīrs metabolizējās oksidēšanās, N-dealkilēšanās, hidroģenēšanas, amīdu hidrolīzes, glikuronēšanas, heksozes konjugēšanas, pentozes konjugēšanas un glutaciona konjugēšanas ceļā, galvenokārt ar CYP3A un UGT1A1 starpniecību. Vairāk nekā 10% no ar zālēm saistītās iedarbības plazmā nebija saistīta ar vienu cirkulējošu metabolītu.

Eliminācija

Eliminācijas pusperioda mediāna pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas bija attiecīgi 10 līdz 12 dienas un 8 līdz 12 nedēļas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra sistēmiskais klīrenss bija 3,4 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas ir nelineāra un mazāk nekā proporcionāla devai devas robežās no 50 līdz 1 800 mg.

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc subkutānas injekcijas (309 mg/ml) ir proporcionāla devai devas robežās no 309 līdz 927 mg.

Citas īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums, dzimuma identitāte, rase, etniskā izcelsme un ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē, izmantojot datus no pētījumiem ar pieaugušajiem, tostarp ierobežotu skaitu gadu vecāku dalībnieku ($n = 19$; ≥ 65 līdz 78 gadi), un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, netika konstatētas nekādas nozīmīgas lenakapavīra iedarbības līmeņa atšķirības saistībā ar tādiem faktoriem kā vecums, bioloģiskais dzimums, dzimuma identitāte, rase, etniskā izcelsme vai ķermeņa masa.

Aknu darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā 1. fāzes pētījumā dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Cilvēkiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) lenakapavīra vidējā iedarbība (kopējā un nesaistītā veidā), vērtējot AUC_{inf} un C_{max} , bija attiecīgi 1,47 līdz 2,84 reizes un 2,61 līdz 5,03 reizes lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Tomēr šo iedarbības pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, pamatojoties uz lenakapavīra iedarbības un atbildes reakcijas sakarību. Lenakapavīra farmakokinētika cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā pētījumā dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais kreatinīna klīrens ≥ 15 un < 30 ml/min.). Dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lenakapavīra iedarbība palielinājās (AUC_{inf} un C_{max} pieauga attiecīgi par 84% un 162%) salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību, tomēr šo pieaugumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Pacienti ar nieru slimību terminālajā stadijā, ieskaitot cilvēkus, kuriem veic dialīzi, lenakapavīra farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā aptuveni 99,8% lenakapavīra saistās ar proteīniem, dialīzes ietekme uz lenakapavīra iedarbību ir maz ticama.

Grūtniecība

Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lenakapavīra iedarbību grūtniecības un pēcdzemdību laikā, salīdzinot ar lenakapavīra iedarbību dalībniecēm, kam nav grūtniecības.

Barošana ar krūti

Mediānā (Q1, Q3) lenakapavīra koncentrācija cilvēka krūts pienā attiecībā pret koncentrāciju mātes plazmā dalībniecēm, kuras saņēma Yeytuo ($n = 102$ saskaņoti pāri), bija 0,52 (0,38; 0,77). Mediānā (Q1, Q3) koncentrācija zīdaiņa plazmā ($n = 98$) bija 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), bet mediānā (Q1, Q3) koncentrācija attiecīgās mātes plazmā ($n = 96$) bija 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediānā (Q1, Q3) attiecība starp lenakapavīra koncentrāciju zīdaiņa un mātes plazmā zīdaiņiem ($n = 98$ saskaņoti pāri), kurus baroja ar krūti Yeytuo saņēmušās dalībnieces, bija 0,02 (0,01; 0,05).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Konvencionālajos genotoksicitātes testos lenakapavīram netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

6 mēnešus ilgā pētījumā ar rasH2 transgēniskām pelēm devās līdz 300 mg/kg/devā ik pēc 13 nedēļām, kas radīja aptuveni 88 reizes lielāku iedarbību nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamās devas (CID), lenakapavīrs nebija kancerogēns.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā novēroja lenakapavīra terapijas izraisītu subkutānu primāro sarkomu, kas saistīta ar fibrozi un iekaisumu injekcijas vietās dzīvniekiem, kuri saņēma 927 mg/kg devu vienu reizi 13 nedēļās. 11/110 dzīvniekiem novēroja sarkomu, lietojot lielas devas, kad katram dzīvniekam bija līdz 16 injekcijas vietām – tas atbilda < 1% no visām injekcijas vietām visiem dzīvniekiem, kas saņēma lielu devu. Zāļu koncentrācija injekcijas depo vietās ir grūti nosakāma, bet sistēmiski 927 mg/kg deva atbilst 44 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Nenovērotas nelabvēlīgas ietekmes līmenī (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 309 mg/kg deva atbilst 25 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām ir nosliece uz sarkomu veidošanos subkutānas injekcijas vietā, tomēr klīnisko nozīmīgumu nevar izslēgt, ņemot vērā ilgo zāļu depo periodu cilvēkiem. Nebija neoplazmu, kas saistītas ar sistēmisku lenakapavīra iedarbību, lietojot jebkādu devu.

Žurku un trušu mātītēm, kas grūsnības laikā saņēma lenakapavīru, pēcnācējiem neatklāja nozīmīgu toksisku ietekmi uz attīstības mērķa kritērijiem.

Žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti neietekmēja lenakapavīra iedarbība, kas līdz pat 9 reizēm (tēviņiem) un 6 reizēm (mātītēm) pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām un trušiem embriofetālo attīstību neietekmēja iedarbība, kas attiecīgi līdz 20 un 159 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Iedarbība, kas līdz 6 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēku, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem, žurkām neietekmēja prenatālo un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogols (E1521)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Kad šķīdums ir ievilkts šļircēs, no mikrobioloģiskā viedokļa injekcijas jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot ārpus iepakojuma 25 °C temperatūrā.

Ja šķīdums nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yeytuo injekcija ir iepakota dozēšanas komplektā, kas satur:

- 2 caurspīdīgus stikla flakonus, kas katrs satur 1,5 ml šķīduma injekcijām. Flakoni ir noslēgti ar elastomēra butilgumijas aizbāžņiem un alumīnija blīvēm ar noņemamiem vāciņiem;
- 2 izvilšanas adatas (18. izmēra, 40 mm), 2 vienreizējās lietošanas šļirces un 2 injekciju drošuma adatas subkutānai injekcijai (22. izmēra, 13 mm).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievērojiet aseptikas noteikumus. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Yeytuo injekcija ir dzeltens līdz brūns šķīdums. Nelietojiet Yeytuo injekciju, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai satur daļiņas. Kad šķīdums ir izvilts no flakona, subkutāna injekcija jāievada pēc iespējas ātrāk.

Injekcijas komplekta sastāvdaļas ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. 18. izmēra adata ir paredzēta tikai flakona satura izvilšanai. Pilnai devai nepieciešamas divas 1,5 ml injekcijas.

Pilnīgi lietošanas norādījumi par rīkošanos ar Yeytuo injekciju ir sniegti lietošanas instrukcijā (skatīt “Lietošanas norādījumi”).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1976/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yeytuo 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenakapavīra (*lenacapavir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Bēšas kapsulas formas apvalkotās tabletes ar izmēriem 10 mm x 21 mm, ar iespiestu uzrakstu “GSI” vienā tabletes pusē un “62L” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yeytuo tabletes apvienojumā ar drošāka seksa praksi ir paredzētas pirmskontakta profilaksei (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP), lai mazinātu seksuāla kontakta ceļā iegūtas HIV-1 infekcijas risku pieaugušajiem un pusaudžiem ar paaugstinātu HIV-1 infekcijas risku un ķermeņa masu vismaz 35 kg, un tās lieto:

- iekšķīgai piesātinošajai devai;
- iekšķīgai lietošanai injekcijas aizvietošanas nolūkos (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Yeytuo terapija jāparaksta HIV profilakses vadīšanā pieredzējušam veselības aprūpes speciālistam.

Visiem pacientiem ir jāveic HIV-1 skrīnings pirms lenakapavīra lietošanas sākšanas, kā arī papildus, kad klīniski nepieciešams (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Gan kombinētā antigēnu/antivielu testa, gan HIV RNS testa rezultātam jābūt negatīvam. Zāļu parakstītājiem tiek ieteikts veikt abus testus, pat ja HIV RNS testa rezultāts kļūst pieejams pēc lenakapavīra lietošanas sākšanas. Ja nav pieejama kombinētās testēšanas stratēģija, kas ietver abas analīzes, testēšana jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Pirms Yeytuo lietošanas sākšanas veselības aprūpes speciālistiem jāapzina cilvēki, kuriem ir piemērots devu plāns ar nepieciešamo uzsākšanas devu un turpmākajām devām ik pēc 6 mēnešiem, un jāinformē šie cilvēki par plānoto devu ievadīšanas vizīšu apmeklēšanas svarīgumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Devu grafiks pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg ietver nepieciešamo uzsākšanas devu (subkutānas injekcijas un iekšķīgi lietojamās tabletes) (1. tabula), kam seko turpmākās devas (subkutānas injekcijas) ik pēc 6 mēnešiem.

Uzsākšana

1. dienā ievada nepieciešamo lenakapavīra devu 927 mg ar subkutānu injekciju un 600 mg ar iekšķīgi lietojamām tabletēm. 2. dienā nepieciešamā iekšķīgi lietojamā deva ir 600 mg.

1. tabula. Lenakapavīra uzsākšanas devu plāns

Laiks	
Lenakapavīra deva: uzsākšana^a	
1. diena	927 mg subkutāna injekcija (2 x 1,5 ml injekcijas ^b) 600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)
2. diena	600 mg iekšķīgi (2 x 300 mg tabletes)

a Ir jāievēro pilnīgs uzsākšanas devu plāns, kas ietver subkutānas injekcijas un iekšķīgi lietojamās tabletes; lenakapavīra efektivitāte ir noteikta tikai ar šo devu plānu.

b Divas injekcijas, otro injekciju ievada vismaz 5 centimetru attālumā no pirmās injekcijas vietas (skatīt punktu "Lietošanas veids" Yeytuo šķīduma injekcijām zāļu aprakstā).

Izlaista uzsākšanas deva

Ja 1. dienas vai 2. dienas iekšķīgā uzsākšanas deva (600 mg) tiek izlaista, tā jālieto pēc iespējas drīzāk. 1. dienas un 2. dienas devas nedrīkst lietot vienā dienā.

Paredzama injekciju aizkavēšanās

Ja turpmāko devu ievadīšanas periodā paredzams, ka plānotā 6 mēnešu injekcijas ievadīšana aizkavēsies par vairāk nekā 2 nedēļām, injekcijas aizvietošanas nolūkos ierobežotu laiku iekšķīgi var lietot ("oral bridging") lenakapavīra tabletes (ja nepieciešams, līdz 6 mēnešiem), līdz injekcijas tiek atsāktas. Iekšķīga zāļu lietošana injekcijas aizvietošanas nolūkos jāsāk 26–28 nedēļas pēc pēdējās injekcijas. Devu plāns ir šāds: iekšķīgi jālieto 300 mg (1 tablete) ik pēc 7 dienām. Atsāciet turpmāko injekcijas devu lietošanu 7 dienu laikā pēc pēdējās iekšķīgi lietotās devas.

Vemšana

Ja 3 stundu laikā pēc lenakapavīra iekšķīgās devas lietošanas cilvēkam sākas vemšana, jālieto otra iekšķīgā deva. Ja vemšana cilvēkam sākas vairāk nekā 3 stundas pēc lenakapavīra iekšķīgās devas lietošanas, cita lenakapavīra iekšķīgā deva nav jālieto, un ir jāturpina plānotā devu shēma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem. Pieejamie dati par lenakapavīra lietošanu cilvēkiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Lenakapavīra lietošana nav pētīta cilvēkiem ar nieru slimību terminālajā stadijā ($CrCl < 15$ ml/min vai tiek saņemta nieru aizstājterapija) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc lenakapavīrs jālieto piesardzīgi šādiem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama lenakapavīra devas pielāgošana cilvēkiem ar viegliem vai vidēji smagiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Lenakapavīra lietošana nav pētīta cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc lenakapavīrs jālieto piesardzīgi šādiem cilvēkiem.

Pediatriskā populācija

Lenakapavīra drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lenakapavīra tabletes ir jālieto kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt, jo ietekme uz lenakapavīra uzsūkšanos nav pētīta. Cilvēkiem, kas

nespēj norīt veselu tableti, tableti var sadalīt uz pusēm un abas puses iedzert vienu pēc otras, lai uzreiz uzņemtu pilnu devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana cilvēkiem, kuru HIV-1 statuss nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem, izņemot rifampicīnu, piemēram:

- antimikobakteriāliem līdzekļiem: rifampicīnu;
- pretkrampju līdzekļiem: karbamazepīnu, fenitoīnu;
- augu izcelsmes līdzekļiem: divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Profilakses stratēģija

Yeytuo drīkst lietot tikai HIV-1 infekcijas profilaksei cilvēkiem, kam ir apstiprināts HIV negatīvs statuss. Ir jāapstiprina, ka lenakapavīra saņēmējiem ir negatīvs HIV-1 statuss pirms lenakapavīra lietošanas uzsākšanas un papildus, kad klīniski nepieciešams.

Ja ir aizdomas par nesenu (< 1 mēneša laikā notikušu) HIV-1 iedarbību vai klīniskie simptomi norāda uz akūtu HIV-1 infekciju, HIV-1 statuss ir vēlreiz jāapstiprina.

Yeytuo jālieto HIV-1 infekciju profilaksei kā daļu no seksuāli transmisīvo slimību (STS) riska mazināšanas stratēģijas. Ir jāapzina cilvēki, kam ir piemērots devu plāns ar nepieciešamo uzsākšanas devu un turpmākām injekcijām ik pēc 6 mēnešiem. Nepieciešamās uzsākšanas devas un turpmāko devu plāna neievērošana (skatīt 4.2. apakšpunktu) var izraisīt inficēšanos ar HIV-1. Cilvēki ir jāatbalsta un jākonsultē par līdzestību lenakapavīra lietošanas plānam, citiem pasākumiem STS novēršanai, kā arī HIV-1 un citu STS testēšanas nozīmīgumu.

Vidējā lenakapavīra koncentrācija plazmā, kas saistīta ar būtisku pretvīrusu darbību, tika sasniegta 2. dienā pēc nepieciešamās uzsākšanas devas un uzturēta visa 26 nedēļu dozēšanas intervāla (skatīt 5.2. apakšpunktu). Precīzs laiks no lenakapavīra lietošanas uzsākšanas HIV-1 pirmskontakta profilakses nolūkā līdz maksimālai aizsardzībai pret inficēšanos ar HIV-1 nav zināms.

Rezistences risks

Lenakapavīrs ne vienmēr var efektīvi novērst inficēšanos ar HIV-1 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pastāv risks, ka izveidosies rezistence pret lenakapavīru, ja cilvēks inficējas ar HIV-1 pirms Yeytuo saņemšanas, šo zāļu saņemšanas laikā vai pēc Yeytuo lietošanas pārtraukšanas. Lai mazinātu šo risku, ir būtiski apstiprināt negatīvu HIV-1 statusu pirms katras turpmākās injekcijas un papildus, kad klīniski nepieciešams. Tikai Yeytuo lietošana nenodrošina pilnvērtīgu HIV-1 ārstēšanas režīmu, un dažiem cilvēkiem ar nekonstatētu HIV-1 infekciju, kuri lietoja tikai Yeytuo, radās mutācijas. Cilvēkiem, kuriem ir apstiprināta HIV-1 infekcija, ir nekavējoties jāuzsāk pilnvērtīgs HIV-1 ārstēšanas režīms, lai mazinātu rezistences veidošanās risku.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir mēreni CYP3A un P-gp inducētāji, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi), nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenakapavīra farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir CYP3A, P-gp un UGT1A1 substrāts. Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētāji var nozīmīgi samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, kas savukārt var mazināt lenakapavīra efektivitāti. Lenakapavīra lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inducētājiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji spēcīgi CYP3A un P-gp inducētāji var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā. Lenakapavīra lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A un P-gp inducētājiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitori kopā (t.i., visi 3 ceļi) var nozīmīgi palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori atsevišķi vai spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori kopā neizraisa klīniski nozīmīgu lenakapavīra iedarbības palielināšanos.

Lenakapavīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lenakapavīrs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors. Ieteicams ievērot piesardzību, ja lenakapavīrs tiek lietots vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A un/vai P-gp substrātu ar šauru terapeitiskās darbības indeksu. Lenakapavīrs nav klīniski nozīmīgs BCRP inhibitors un neinhibē OATP.

Klīniskie dati par lenakapavīra mijiedarbību ar citām zālēm, kur tiek ietekmēts lenakapavīrs, ir iegūti no pētījumiem ar iekšķīgi lietotu lenakapavīru. Klīniskie dati par subkutāni lietotu lenakapavīra mijiedarbību ar citām zālēm nav pieejami.

2. tabula. Mijiedarbība starp Yeytuo un citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar lenakapavīru
<i>ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI</i>		
Rifampicīns ^{a,b} (600 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp un UGT inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga rifabutīna vai rifapentīna lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C_{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar lenakapavīru
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamazepīns Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga karbamazepīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla vai fenitoīna lietošana ar lenakapavīru var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns Fenobarbitāls		Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvu pretkrampju līdzekļu lietošana.
<i>AUGU IZCELSMES ZĀLES</i>		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga divšķautņu asinszāles lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI</i>		
Atazanavīrs/kobicistats ^{b,c,d} (300 mg/150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un UGT1A1 un P-gp inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A, P-gp un UGT1A1 inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Efavirens ^{b,c,d} (600 mg reizi dienā) (vidēji spēcīgs CYP3A inducētājs un P-gp inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Kobicistats ^{b,c,d} (150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Darunavīrs/kobicistats ^{b,c,d} (800 mg/150 mg reizi dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp inhibitors un inducētājs)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovīra alafenamīds ^{c,e} (25 mg) (P-gp substrāts)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovīrs ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Tenofovīra alafenamīda devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDU ATVASINĀJUMI</i>		
Dihidroergotamīns Ergotamīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība, ja dihidroergotamīnu vai ergotamīnu lieto vienlaicīgi ar lenakapavīru.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar lenakapavīru
FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar PDE-5 inhibitoriem var palielināt to koncentrāciju plazmā.	PDE-5 inhibitoru lietošana plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā: vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama. PDE-5 inhibitoru lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai: Sildenafilis: ieteicamā sākuma deva ir 25 mg. Vardenafilis: ne vairāk kā 5 mg 24 stundu periodā. Tadalafilis: - Lietošanai pēc nepieciešamības: ne vairāk kā 10 mg ik pēc 72 stundām - Lietošanai reizi dienā: deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg
KORTIKOSTEROĪDI (sistēmiskie)		
Deksametazons Hidrokortizons/kortizons	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Sistēmiskas iedarbības deksametazona vienlaicīga lietošana var samazināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem, kuru iedarbību ievērojami palielina CYP3A inhibitori, var palielināt Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma risku. Sākt ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu. Lietojot sistēmiskas iedarbības deksametazonu vienlaikus ar lenakapavīru, jāievēro piesardzība, jo īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Sākt lietot lovastatīnu un simvastatīnu ar mazāko sākuma devu un rūpīgi titrēt, vienlaicīgi uzraugot drošumu (piemēram, miopātiju).
Atorvastatīns		Atorvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pitavastatīns ^{ce} (2 mg vienreizējā deva; vienlaicīgi vai 3 dienas pēc lenakapavīra lietošanas) (OATP substrāts)	Pitavastatīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pitavastatīna un rosuvastatīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rosuvastatīns ^{ce} (5 mg vienreizējā deva) (BCRP un OATP substrāts)	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju plazmā.	Jāievēro piesardzība un ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar lenakapavīru
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms ^{c,c} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; vienlaicīga lietošana) (CYP3A substrāts)	Midazolāms: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroksimidazolāms ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Jāievēro piesardzība, ja midazolāmu vai triazolāmu lieto vienlaicīgi ar lenakapavīru.
Midazolāms ^{c,c} (2,5 mg vienreizējā deva; iekšķīgi; 1 dienu pēc lenakapavīra lietošanas) (CYP3A substrāts)	Midazolāms: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroksimidazolāms ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolāms	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar triazolāmu var palielināt triazolāma koncentrāciju plazmā.	
ANTIKOAGULANTI		
Tiešie iekšķīgi lietojamie antikoagulanti (Direct Oral Anticoagulants, DOAC) Rivaroksabans Dabigatrāns Edoksabāns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar DOAC var palielināt DOAC koncentrāciju plazmā.	Iespējamā asiņošanas riska dēļ var būt nepieciešama DOAC devas pielāgošana. Sīkāku informāciju par lietošanu kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem un/vai P-gp inhibitoriem skatiet DOAC zāļu aprakstā.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols ^{a,b,h} (400 mg divas reizes dienā/200 mg divas reizes dienā) (spēcīgs CYP3A inhibitors)	Lenakapavīrs: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Lenakapavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Itrakonazols Ketokonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu vai ketokonazolu var palielināt lenakapavīra koncentrāciju plazmā.	
H2 RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns ^{a,b} (40 mg reizi dienā, 2 stundas pirms lenakapavīra lietošanas)	Famotidīns: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Famotidīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
IEKŠKĪGI LIETOJAMIE VAI ILGSTOŠAS DARBĪBAS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļi: Medroksiprogesterona acetāts Etonogestrels Noretisterona enantāts	Novērojumos gūtie dati neliecina par klīniski nozīmīgām izmaiņām ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļu iedarbībā.	Iekšķīgi lietojamo un ilgstošas darbības kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana nav nepieciešama.
Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi: Etinilestradiols Progestīni	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana var palielināt iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu koncentrāciju plazmā.	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz koncentrāciju. Vidējās AUC, C _{max} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar lenakapavīru
DZIMUMHORMONI (feminizējošie vai maskulinizējošie)		
Estradiols Testosterons	Novērojumos gūtie dati neliecina par klīniski nozīmīgām izmaiņām estradiola un testosterona iedarbībā.	Šo dzimumhormonu devas pielāgošana nav nepieciešama.
Antiandrogēni Progestogēns	Mijiedarbība nav pētīta. Lenakapavīra vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	

- a Tukšā dūšā.
- b Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 300 mg vienreizējā devā.
- c Sāta stāvoklī.
- d Šie pretretrovīrusu līdzekļi ir atsauces enzīmu/transportieru zondes, un tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar lenakapavīru PrEP indikācijai.
- e Šis pētījums tika veikts, iekšķīgi lietojot lenakapavīru 600 mg vienreizējā devā, kam sekoja piesātinošā shēma ar 600 mg divas reizes dienā 2 dienas. Kopā ar katru no vienlaicīgi lietotajām zālēm tika iekšķīgi lietotas vienreizējās 600 mg lenakapavīra devas.
- f Tenofovīra alafenamīds *in vivo* tiek pārvērsts par tenofovīru.
- g Galvenais midazolāma aktīvais metabolīts.
- h Šis pētījums tika veikts, lietojot vorikonazola 400 mg piesātinošo devu divas reizes dienā vienu dienu, kam sekoja 200 mg uzturošā deva divas reizes dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Personas, kurām var iestāties grūtniecība

Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārrunā ieguvumi un riski saistībā ar Yeytuo lietošanas uzsākšanu vai turpināšanu grūtniecības laikā.

Grūtniecība

Dati par lenakapavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (130 dzemdības). Nelabvēlīga grūtniecības iznākuma rādītāji dalībniecēm, kuras saņēma Yeytuo, bija līdzīgi ziņotajiem salīdzināmajiem rādītājiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Yeytuo lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja paredzamais ieguvums pārsniedz potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Lenakapavīrs izdalās cilvēka pienā. Lenakapavīrs ļoti zemā koncentrācijā tika konstatēts zīdaiņiem, kurus ar krūti baroja sievietes, kam Yeytuo lietošanas laikā bija iestājusies grūtniecība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pietiekamas informācijas par lenakapavīra blakusparādībām jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Yeytuo lietošanu barošanas ar krūti laikā var apsvērt, ja paredzamais ieguvums pārsniedz potenciālo risku bērnam.

Fertilitāte

Nav datu par lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda lenakapavīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paredzams, ka Yeytuo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pētījumos PURPOSE 1 un PURPOSE 2 pieaugušajiem vai pusaudžiem netika konstatētas nekādas nevēlamās blakusparādības saistībā ar lenakapavīra iekšēju lietošanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai cilvēkam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi. Ārstēšana Yeytuo pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un cilvēka klīniskā stāvokļa novērošanu. Tā kā lenakapavīram ir augsta saistība ar proteīniem, tā nozīmīga izvadīšana ar hemodialīzi ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi. ATKĶ kods: J05AX31.

Darbības mehānisms

Lenakapavīrs ir vairākpakāpju, selektīvs HIV-1 kapsīda funkcijas inhibitors, kas tieši piesaistās robežvirsmā starp kapsīda proteīna (CA) apakšvienībām. Lenakapavīrs inhibē HIV-1 replikāciju, kavējot vairākus būtiskus soļus vīrusa dzīves ciklā, ieskaitot kapsīda mediēto HIV-1 provirālās DNS iekļaušanu kodolā (bloķējot kodola importa proteīnu piesaistīšanos kapsīdam), vīrusa veidošanos un atbrīvošanos (kavējot Gag/Gag-Pol funkcionēšanu, samazinot CA apakšvienību veidošanos) un kapsīda serdes veidošanos (kavējot kapsīda apakšvienību saistīšanos, izraisot kapsīda anomālijas).

Pretvīrusu aktivitāte un selektivitāte *in vitro*

Lenakapavīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4⁺ T limfocītos. Savvaļas tipa (*wild-type*, WT) HIV-1 vīrusam EC₅₀ un selektivitātes (CC₅₀/EC₅₀) vērtības attiecīgi bija robežās no 30 līdz 190 pM un no 140 000 līdz > 1 670 000. Savvaļas tipa HIV-1 vīrusam proteīnu pielāgotā lenakapavīra EC₉₅ MT-4 T šūnu līnijā bija 4 nM (3,87 ng/ml).

Lenakapavīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), ieskaitot apakštīpus A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavīra aktivitāte pret HIV-2 izolātiem bija 15 līdz 25 reizes mazāka salīdzinājumā ar aktivitāti pret HIV-1.

Rezistence

Šūnu kultūrā

HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret lenakapavīru tika izdalīti šūnu kultūrā. *In vitro* rezistences pret lenakapavīru atlasē tika atklātas 7 CA mutācijas: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S un T107N atsevišķi vai divkārtējā kombinācijā. Fenotipiskā jutība pret lenakapavīru samazinājās 4 līdz > 3 226 reizes salīdzinājumā ar WT vīrusu.

Klīniskajos pētījumos

Pētījuma PURPOSE 1 lenakapavīra grupas dalībniecēm bija 2 jaunas infekcijas gadījumi (infekcijas, kas radās pēc tam, kad sāka lenakapavīra lietošana HIV-1 PrEP nolūkā). Abi infekcijas gadījumi radās pēc primārās analīzes laika. Vienas dalībnieces vīrusā genotipēšanas laikā netika atrastas ar lenakapavīra rezistenci saistītas kapsīdu substitūcijas. Otrajai dalībniecei vīrusa slodze bija pārāk zema genotipēšanai.

Pētījumā PURPOSE 2 lenakapavīra grupā bija 3 jaunas infekcijas. Viens no infekcijas gadījumiem radās pēc primārās analīzes laika. Ar lenakapavīra rezistenci saistītas kapsīdu substitūcijas konstatēja vīrusos no 3 dalībniekiem, 2 ar N74D un 1 ar Q67H/K70R.

Krusteniskā rezistence

Lenakapavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika pārbaudīta pret plašu HIV-1 vietas mērķētu mutāciju spektru un no pacientiem iegūtu HIV-1 izolātu spektru ar rezistenci pret 4 galvenajām pretretrovīrusu līdzekļu grupām (NRTI, NNRTI, INSTI un PI; n = 58), kā arī pret vīrusiem ar rezistenci pret nobriešanas inhibitoriem (n = 32) un rezistenci pret iekļūšanas inhibitoru (*entry inhibitors*, EI) grupu (fostemsavīrs, ibalizumabs, maraviroks un enfuvirtīds; n = 42). Šie dati liecināja par pilnu lenakapavīra aktivitāti pret visiem pārbaudītajiem variantiem, norādot uz rezistences nepārklāšanos. Turklāt dabiski radušies Gag polimorfismi neietekmēja lenakapavīra pretvīrusu aktivitāti pacientu izolātos.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Paralēlu grupu QT/QTc novērtējuma pētījumā lenakapavīram netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTcF intervālu. Lietojot lenakapavīru supratēriskā devā (16 reizes lielākā par lenakapavīra terapeitisko iedarbību), QTcF paredzamā vidējā (90% ticamības intervāla augšējā robeža) pagarināšanās bija 2,6 (4,8) ms, un netika konstatēta saistība (p = 0,36) starp novēroto lenakapavīra koncentrāciju plazmā un QTcF izmaiņām.

Klīniskie dati

Lenakapavīra efektivitāte un drošums HIV-1 infekcijas profilaksē tika novērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, ar aktīvo vielu kontrolētos starptautiskos pētījumos (PURPOSE 1 un PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Šis pētījums tika veikts ar seksuāli aktīvām bioloģiskajam dzimumam atbilstošām (cisdzimtes) sievietēm. Dalībnieces attiecībā 2:2:1 tika randomizēti iedalītas grupās, kur saņēma vai nu lenakapavīru saskaņā ar ieteicamo devu plānu (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu Yeytuo šķīduma injekcijām zāļu aprakstā; n = 2 134), vai emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu (FTC/TAF) reizi dienā (n = 2 136), vai emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (FTC/TDF) reizi dienā (n = 1 068).

Mediānais dalībnieču vecums bija 21 gads (diapazons 16–26), un 99,9% piederēja melnādainajai rasei. Randomizēto dalībnieču sākumstāvokļa raksturojums atlasītajā populācijā bija līdzīgs.

Lenakapavīra efektivitāti noteica, salīdzinot HIV-1 sastopamību lenakapavīra grupā un HIV-1 sastopamību FTC/TDF grupā. HIV-1 infekcijas gadījumi netika novēroti nevienai (0%) dalībniecei lenakapavīra grupā, bet tika novēroti 16 (1,5%) dalībniecēm FTC/TDF grupā. Lenakapavīrs uzrādīja pārākumu, samazinot HIV-1 inficēšanās risku par 100% salīdzinājumā ar FTC/TDF (3. tabula).

3. tabula. Kopējie HIV-1 infekcijas iznākumi pētījumā PURPOSE 1

	Lenakapavīrs n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Sastopamības rādītājs (95% TI)
Cilvēkgadi	1 939	949	-
HIV-1 infekcijas (sastopamība uz 100 cilvēkgadiem)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavīrs/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

TI = ticamības intervāls

PURPOSE 2

Šis pētījums tika veikts ar seksuāli aktīviem bioloģiskajam dzimumam atbilstošiem (cisdzimtes) vīriešiem, transsvētiem, transvīriešiem un nebināra dzimuma personām. Dalībnieki attiecībā 2:1 tika randomizēti iedalīti grupās, kur saņēma vai nu lenakapavīru saskaņā ar ieteicamo devu plānu (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu Yeytuo šķīduma injekcijām zāļu aprakstā; n = 2 179), vai FTC/TDF reizi dienā (n = 1 086).

Dalībnieku mediānais vecums bija 29 gadi (diapazons 17–74); 33% dalībnieku bija baltādainie, 27% bija melnādainie, 13% bija aziāti, un 63% piederēja latīņamerikāņu rasei; 22% dalībnieku identificējās kā konkrētam dzimumam nepiesaistītas personas (transsvēti, transvīrieši un nebināras personas), un 1% dalībnieku bija vecāki par 65 gadiem. Randomizēto dalībnieku sākumstāvokļa raksturojums atlasītajā populācijā bija līdzīgs.

Lenakapavīra efektivitāti noteica, salīdzinot HIV-1 sastopamību lenakapavīra grupā un HIV-1 sastopamību FTC/TDF grupā. HIV-1 infekcijas gadījumi tika novēroti 2 (0,1%) dalībniekiem lenakapavīra grupā, salīdzinot ar 9 (0,8%) dalībniekiem FTC/TDF grupā. Lenakapavīrs uzrādīja pārākumu, samazinot risku par 89% salīdzinājumā ar FTC/TDF (4. tabula). HIV-1 infekcijas diviem dalībniekiem, kuri saņēma lenakapavīru, tika diagnosticētas ar standarta seroloģisko HIV testēšanu.

4. tabula. Kopējie HIV-1 infekcijas iznākumi pētījumā PURPOSE 2

	Lenakapavīrs n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Sastopamības rādītājs (95% TI)
Cilvēkgadi	1 938	967	-
HIV-1 infekcijas (sastopamība uz 100 cilvēkgadiem)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavīrs/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

TI = ticamības intervāls

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par lenakapavīru vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Subkutāna ievadīšana

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas bija 91%. Pēc lenakapavīra subkutānas ievadīšanas veidojas zāļu depo, un lenakapavīrs lēni atbrīvojas no ievadīšanas vietas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 84 dienas pēc devas.

Iekšķīga lietošana

Pēc iekšķīgas lietošanas lenakapavīrs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 4 stundas pēc lenakapavīra lietošanas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir zema (aptuveni no 4 līdz 7%). Lenakapavīrs ir P-gp substrāts.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lenakapavīra AUC, C_{max} un T_{max} rādītāji pēc lietošanas ar maltīti, kas satur mazu tauku daudzumu (aptuveni 400 kkal, tauku saturs 25%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 1 000 kkal, tauku saturs 50%), bija salīdzināmi. Lenakapavīru var lietot iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā.

Farmakokinētiskie rādītāji

Populācijas farmakokinētisko rādītāju aplēses pēc lenakapavīra iekšķīgas un subkutānas lietošanas pieaugušajiem un pusaudžiem (ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ir norādītas 5. tabulā. Pēc lenakapavīra subkutānas ievadīšanas vēderā vai augšstilbā tiek panākts līdzīgs iedarbības līmenis.

5. tabula. Lenakapavīra farmakokinētiskie rādītāji pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri saņēma Yeytuo

Rādītāja vidējā vērtība (%CV)^{a,b}	No 1. dienas līdz 26. nedēļas beigām	Līdzsvara koncentrācija
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 = variācijas koeficients

a Simulētā iedarbība, izmantojot populācijas FK analīzi.

b Vidējā lenakapavīra koncentrācija plazmā sasniedza inhibējošo koeficientu 4 (IQ4; 4 reižu vairāk par *in vitro* proteīnu koriģēto 95% efektīvo koncentrāciju), kas saistīts ar nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti, nepieciešamā uzsākšanas devu plāna 2. dienā un saglabājās virs IQ4 visā 26 nedēļu intervālā starp devām.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra līdzsvara koncentrācijas izklijas tilpums bija 1 657 litri. Lenakapavīrs lielā apjomā saistās ar plazmas proteīniem (99,8%).

Biotransformācija

Pēc radioaktīvi iezīmētas lenakapavīra devas vienreizējas intravenozas ievadīšanas veselām pētāmajām personām 76% no kopējās radioaktīvi iezīmētās devas izdalījās izkārnījumos un < 1% izdalījās urīnā. Lenakapavīrs neizmainītā veidā bija galvenā struktūrdaļa plazmā (69%) un izkārnījumos (33%). Lenakapavīra eliminācijā metabolismam ir mazāka loma. Lenakapavīrs metabolizējās oksidēšanās, N-dealkilēšanās, hidrogenēšanas, amīdu hidrolīzes, glikuronēšanas, heksozes konjugēšanas, pentozes konjugēšanas un glutathiona konjugēšanas ceļā, galvenokārt ar CYP3A un UGT1A1 starpniecību. Vairāk nekā 10% no ar zālēm saistītās iedarbības plazmā nebija saistīta ar vienu cirkulējošu metabolītu.

Eliminācija

Eliminācijas pusperioda mediāna pēc iekšķīgas un subkutānas lietošanas bija attiecīgi 10 līdz 12 dienas un 8 līdz 12 nedēļas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, lenakapavīra sistēmiskais klirens bija 3,4 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas ir nelineāra un mazāk nekā proporcionāla devai devas robežās no 50 līdz 1 800 mg.

Lenakapavīra vienreizējas devas farmakokinētika pēc subkutānas injekcijas (309 mg/ml) ir proporcionāla devai devas robežās no 309 līdz 927 mg.

Citas īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums, dzimuma identitāte, rase, etniskā izcelsme un ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē, izmantojot datus no pētījumiem ar pieaugušajiem, tostarp ierobežotu skaitu gados vecāku dalībnieku ($n = 19$; ≥ 65 līdz 78 gadi), un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, netika konstatētas nekādas nozīmīgas lenakapavīra iedarbības līmeņa atšķirības saistībā ar tādiem faktoriem kā vecums, bioloģiskais dzimums, dzimuma identitāte, rase, etniskā izcelsme vai ķermeņa masa.

Aknu darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā 1. fāzes pētījumā dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Cilvēkiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) lenakapavīra vidējā iedarbība (kopējā un nesaistītā veidā), vērtējot AUC_{inf} un C_{max} , bija attiecīgi 1,47 līdz 2,84 reizes un 2,61 līdz 5,03 reizes lielāka salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Tomēr šo iedarbības pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, pamatojoties uz lenakapavīra iedarbības un atbildes reakcijas sakarību. Lenakapavīra farmakokinētika cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lenakapavīra vienreizējas 300 mg devas farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas tika pētīta fokusētā pētījumā dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais kreatinīna klīrenss ≥ 15 un < 30 ml/min.). Dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lenakapavīra iedarbība palielinājās (AUC_{inf} un C_{max} pieauga attiecīgi par 84% un 162%) salīdzinājumā ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību, tomēr šo pieaugumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru slimību terminālajā stadijā, ieskaitot cilvēkus, kuriem veic dialīzi, lenakapavīra farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā aptuveni 99,8% lenakapavīra saistās ar proteīniem, dialīzes ietekme uz lenakapavīra iedarbību ir maz ticama.

Grūtniecība

Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lenakapavīra iedarbību grūtniecības un pēcdzemdību laikā, salīdzinot ar lenakapavīra iedarbību dalībniecēm, kam nav grūtniecības.

Barošana ar krūti

Mediānā (Q1, Q3) lenakapavīra koncentrācija cilvēka krūts pienā attiecībā pret koncentrāciju mātes plazmā dalībniecēm, kuras saņēma Yeytuo ($n = 102$ saskaņoti pāri), bija 0,52 (0,38; 0,77). Mediānā (Q1, Q3) koncentrācija zīdaiņa plazmā ($n = 98$) bija 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), bet mediānā (Q1, Q3) koncentrācija attiecīgās mātes plazmā ($n = 96$) bija 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediānā (Q1, Q3) attiecība starp lenakapavīra koncentrāciju zīdaiņa un mātes plazmā zīdaiņiem ($n = 98$ saskaņoti pāri), kuras baroja ar krūti Yeytuo saņēmušās dalībnieces, bija 0,02 (0,01; 0,05).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Konvencionālajos genotoksicitātes testos lenakapavīram netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

6 mēnešus ilgā pētījumā ar rasH2 transgēniskām pelēm devās līdz 300 mg/kg/devā ik pēc 13 nedēļām, kas radīja aptuveni 88 reizes lielāku iedarbību nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamās devas (CID), lenakapavīrs nebija kancerogēns.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā novēroja lenakapavīra terapijas izraisītu subkutānu primāro sarkomu, kas saistīta ar fibrozi un iekaisumu injekcijas vietās dzīvniekiem, kuri saņēma 927 mg/kg devu vienu reizi 13 nedēļās. 11/110 dzīvniekiem novēroja sarkomu, lietojot lielas devas, kad katram dzīvniekam bija līdz 16 injekcijas vietām – tas atbilda < 1% no visām injekcijas vietām visiem dzīvniekiem, kas saņēma lielu devu. Zāļu koncentrācija injekcijas depo vietās ir grūti nosakāma, bet sistēmiski 927 mg/kg deva atbilst 44 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Nenovērotas nelabvēlīgas ietekmes līmenī (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 309 mg/kg deva atbilst 25 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām ir nosliece uz sarkomu veidošanos subkutānas injekcijas vietā, tomēr klīnisko nozīmīgumu nevar izslēgt, ņemot vērā ilgo zāļu depo periodu cilvēkiem. Nebija neoplazmu, kas saistītas ar sistēmisku lenakapavīra iedarbību, lietojot jebkādu devu.

Žurku un trušu mātītēm, kas grūsnības laikā saņēma lenakapavīru, pēcnācējiem neatklāja nozīmīgu toksisku ietekmi uz attīstības mērķa kritērijiem.

Žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti neietekmēja lenakapavīra iedarbība, kas līdz pat 9 reizēm (tēviņiem) un 6 reizēm (mātītēm) pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot CID. Žurkām un trušiem embriofetālo attīstību neietekmēja iedarbība, kas attiecīgi līdz 20 un 159 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Iedarbība, kas līdz 6 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēku, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem, žurkām neietekmēja prenatālo un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Kopovidons
Magnija stearāts (E572)
Poloksamērs

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yeytuo tabletes ir iepakotas baltā augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudelītē, kas satur poliestera spirāli un silikagela desikantu. Katra pudelīte ir noslēgta ar baltu, bērniem neatveramu skrūvējamu polipropilēna korķīti ar nepārtrauktu vītņi, ar indukcijas slēguma alumīnija folijas pārklājumu. Iepakojumā ir 4 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1976/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs vienas devas flakons satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 463,5 mg lenakapavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tas satur arī makrogolu (E1521) un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
2 vienas devas flakoni
2 izvilšanas adatas
2 šļirces
2 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1976/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMU KARTE TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM (ŠĶĪDUMS INJEKCIJĀM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

463,5 mg/1,5 ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tikai veselības aprūpes speciālistiem
LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

FLAKONS x2



ŠLIRCE x2



18 G, 40 mm IZVILKŠANAS ADATA x2



22 G, 13 mm INJEKCIJAS ADATA x2



PIEZĪME: visas sastāvdaļas ir paredzētas vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

UZMANĪBU!

- Pilnai devai ir nepieciešamas **DIVAS 1,5 ml injekcijas**.
-
- 18 G adata ir paredzēta **tikai flakona satura izvilkšanai**.

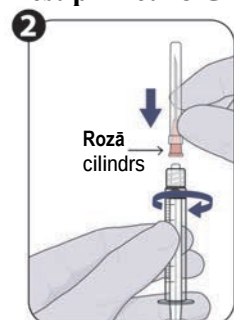
Pārliecinieties, ka:

- flakons un sagatavotā šļirce satur **dzeltenu līdz brūnu šķīdumu bez daļiņām**;
- saturs **nav bojāts**;
- zālēm **nav beidzies derīguma termiņš**.

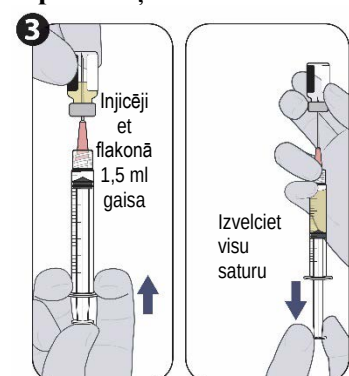
Sagatavojiet flakonu



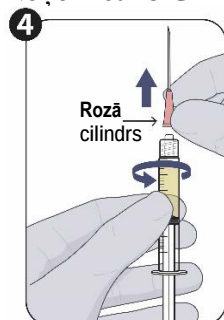
Piestipriniet 18 G izvilkšanas adatu šļircei



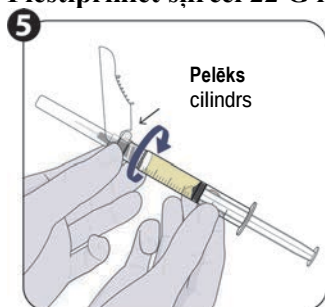
Uzpildiet šļirci



Noņemiet 18 G izvilkšanas adatu no šļirces



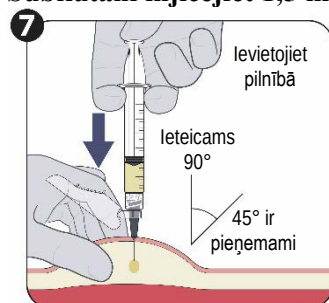
Piestipriniet šļircei 22 G injekcijas adatu, izvadiet gaisa burbulīšus un uzpildiet līdz 1,5 ml



Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu



Subkutāni injicējiet 1,5 ml Yeytuo



Ievadiet 2. injekciju



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES UN KASTĪTES MARKĒJUMS (APVALKOTĀ TABLETE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yeytuo 300 mg apvalkotās tabletes
lenacapavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenakapavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

4 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1976/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yeytuo [Tikai kastīte]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators [Tikai kastīte]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN
[Tikai kastīte]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām lenacapavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yeytuo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yeytuo saņemšanas
3. Kā saņemt Yeytuo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yeytuo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yeytuo un kādam nolūkam to lieto

Yeytuo satur aktīvo vielu lenacapavīru. Šīs ir ilgstošas darbības pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā kapsīdu inhibitori. Yeytuo aktīvā viela lenacapavīrs piesaistās HIV-I vīrusa ārējā slāņa proteīniem, traucējot tā spēju vairoties un izplatīties.

Yeytuo izmanto, lai palīdzētu **izvairīties no HIV-1 infekcijas pieaugušajiem un pusaudžiem**, kuri sver vismaz 35 kg un kuriem ir paaugstināts risks inficēties ar HIV-1. To sauc par *pirmskontakta profilaksi (pre-exposure prophylaxis, PrEP)*. Šīs zāles jālieto kombinācijā ar drošāku seksa praksi.

2. Kas Jums jāzina pirms Yeytuo saņemšanas

Nesaņemiet Yeytuo šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret lenacapavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja **nezināt, vai Jums ir HIV. Jums jāpārbaudās** pirms Yeytuo lietošanas uzsākšanas, lai pārliecinātos, ka Jums jau nav HIV. Yeytuo var izmantot profilaksei pret HIV tikai tad, ja vēl neesat inficējies;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālo infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
 - **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ **Nesaņemiet Yeytuo un nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsei**, ja domājat, ka jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Tikai Yeytuo lietošana vien var nenodrošināt aizsardzību pret inficēšanos ar HIV. Veiciet papildu pasākumus, kas palīdzēs izvairīties no HIV infekcijas Yeytuo lietošanas laikā.**
 - Nodarbojoties ar seksu, vienmēr ievērojiet drošības pasākumus. Izmantojiet prezervatīvus, lai samazinātu saskari ar spermu, maksts izdalījumiem vai asinīm.

- Nelietojiet adatas vai citas injicēšanas vai zāļu lietošanas ierīces, ko lietojis kāds cits, un nelietojiet šīs adatas/ierīces atkārtoti.
- Veiciet pārbaudes, lai noskaidrotu, vai Jums nav citu seksuāli transmisīvo infekciju, piemēram, sifilisa un gonorejas. Šo infekciju klātbūtne atvieglo HIV vīrusam iespēju Jūs inficēt.
- **Veiciet HIV analīzi**, kad ārsts vai medmāsa lūdz Jums to darīt. Jums ir jāpārbaudās pirms Yeytuo lietošanas sākšanas un pirms katras injekcijas, lai pārliecinātos, ka šo zāļu saņemšanas laikā Jums vienmēr ir negatīvs HIV statuss.
- **Ierodieties uz visiem apmeklējumiem**, lai saņemtu Yeytuo injekcijas laikus. Ja plānojat beigt saņemt injekcijas, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu: pārtraucot saņemt šīs zāles, Jums var paaugstināties risks inficēties ar HIV. Ja pārtraucat saņemt Yeytuo injekcijas vai izlaižat ieplānotu injekcijas saņemšanu, Jums var būt jālieto citas zāles vai jāveic piesardzības pasākumi, lai samazinātu risku inficēties ar HIV un iespējamu vīrusa rezistences veidošanos.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja domājat, ka esat inficēts(-a) ar HIV. Ārsts vai medmāsa var veikt papildu pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums joprojām nav HIV.
- Ja Jums rodas gripai līdzīga slimība, iespējams, nesen notikusi inficēšanās ar HIV. Iespējamās HIV infekcijas pazīmes:
 - nogurums;
 - drudzis;
 - locītavu vai muskuļu sāpes;
 - galvassāpes;
 - vemšana vai caureja;
 - izsitumi;
 - svīšana naktīs;
 - palielināti limfmezgli kaklā vai cirkšņos.

→ **Pastāstiet ārstam vai medmāsai** par visām gripai līdzīgām slimībām mēnesī pirms Yeytuo lietošanas sākšanas vai jebkurā laikā, kamēr lietojat Yeytuo.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par izvairīšanos no inficēšanās ar HIV, jautājiel ārstam vai medmāsai.

- **Yeytuo injekcija ir ilgstošas darbības zāles**
Ja pārtraucat Yeytuo injekciju saņemšanu, lenakapavīrs (Yeytuo aktīvā viela) var saglabāties Jūsu organismā vienu gadu vai ilgāk pēc pēdējās injekcijas, **taču zāļu daudzums organismā var būt pārāk zems, lai aizsargātu Jūs pret inficēšanos ar HIV.**
- **Reakcijas Yeytuo injekcijas vietā**
→ Injekcijas vietā var izveidoties sacietējums vai sabiezējums. Dažos gadījumos šādi sabiezējumi saglabājušies ilgāk nekā gadu, un dažos gadījumos tie neizzūd. Ja šāds veidojums neizzūd līdz nākamās injekcijas reizei, informējiel ārstu. Papildinformāciju skatiet 4. punktā *Iespējamās blakusparādības*.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles pacientiem, kas sver mazāk nekā 35 kg, jo šo zāļu lietošana šādiem pacientiem vēl nav pētīta.

Citas zāles un Yeytuo

Pastāstiet ārstam, medmāsei vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Yeytuo mijiedarbība ar citām zālēm. Tas var traucēt Yeytuo vai citu zāļu normālu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam vai medmāsei var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Yeytuo:

- **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālo infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nesaņemiet Yeytuo injekciju un nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsei.**

Jo īpaši konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs lietojat:

- zāles, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai, un kas satur:
 - rifabutīnu vai rifapentīnu;
- pretkrampju līdzekļus, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai un kuri satur:
 - okskarbazepīnu vai fenobarbitālu;
- zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai, un kas satur:
 - dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai, kas satur:
 - sildenafilu vai tadalafilu;
- zāles, ko lieto impotences ārstēšanai, un kas satur:
 - vardenafilu;
- kortikosteroīdus (pazīstami arī kā “steroidi”), ko lieto iekšķīgi vai saņem injekcijas veidā, lai ārstētu alerģiju, iekaisīgas zarnu slimības un citas dažādas slimības, kas saistītas ar iekaisumu organismā, un kas satur:
 - deksametazonu vai hidrokortizonu/kortizonu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, un kas satur:
 - lovastatīnu vai simvastatīnu;
- antiaritmiskos līdzekļus, ko lieto sirds problēmu ārstēšanai, un kas satur:
 - digoksīnu;
- zāles, ko lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt, un kas satur:
 - midazolāmu vai triazolāmu;
- antikoagulantus, ko lieto, lai novērstu un ārstētu asins recekļu veidošanos, un kas satur:
 - rivaroksabānu, dabigatrānu vai edoksabānu.

→ **Pastāstiet ārstam vai medmāsei, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm** vai sākat lietot jebkuras no šīm zālēm laikā, kad saņemat Yeytuo. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu vai medmāsu.

Yeytuo ir ilgstošas darbības zāles. Ja pēc apspriešanās ar ārstu vai medmāsu Jūs nolemjat pārtraukt šo zāļu lietošanu, Jums jāzina, ka zems lenakapavīra līmenis var saglabāties Jūsu organismā daudzus mēnešus pēc pēdējās injekcijas. Zemais lenakapavīra līmenis Jūsu organismā var ietekmēt dažas citas zāles, ja tās lietojat 9 mēnešu laikā pēc pēdējās Yeytuo injekcijas. Pārtraucot Yeytuo lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, lai uzzinātu, vai šādas zāles ir drošas Jūsu lietošanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas drīz ir jāapspiež ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Yeytuo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Yeytuo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā saņemt Yeytuo

Pirms sākat Yeytuo lietošanu un pirms katras injekcijas, **Jums jābūt negatīvam rezultātam HIV testā.**

Jūs lietosiet tabletes iekšķīgi, bet injekcijas ārsts vai medmāsa Jums ievadīs zem ādas (subkutāni), kad sāksiet Yeytuo lietošanu. Pēc tam Jūs saņemsiet injekcijas ik pēc 6 mēnešiem.

1. ārstēšanas diena:

- **divas tabletes** iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā;
- **divas injekcijas**, ko ievada ārsts vai medmāsa. Abas injekcijas tiks ievadītas vienā laikā vismaz 5 centimetru attālumā viena no otras, un injekcijas var veikt vēderā vai augšstilbā.

2. ārstēšanas diena:

- **divas tabletes** iekšķīgi, kā norādīts iepriekš.

Reizi 6 mēnešos:

- **divas injekcijas**, ko ievada ārsts vai medmāsa, kā norādīts iepriekš.

Ja Jums ir grūti norīt veselu tableti, varat to sadalīt uz pusēm. Iedzeriet abas tabletes puses vienu pēc otras, lai iegūtu veselu devu. Neglabājiet sadalīto tableti.

Ir svarīgi, lai Jūs ievērotu plānotos apmeklējumus ik pēc 6 mēnešiem (26 nedēļām), lai saņemtu Yeytuo injekcijas. Tas palīdzēs Jums arī turpmāk izsargāties no inficēšanās ar HIV.

- Vienojieties par apmeklējumu ar ārstu vai medmāsu, lai nodrošinātu, ka saņemsiet nākamās injekcijas laikus.
- Nākamā injekcija ir jāsaņem 28 nedēļu laikā pēc pēdējās injekcijas.

Ja esat saņēmis pārāk daudz Yeytuo injekcijas

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz. Ja esat noraizējies, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Ja esat izlaidis apmeklējumu Yeytuo injekcijas saņemšanai

- Ja domājat, ka nevarēsiet ierasties uz apmeklējumu injekcijas saņemšanai, pēc iespējas drīzāk sazinieties ar ārstu vai medmāsu, lai apspriestu ārstēšanas iespējas. Ja Jums nepieciešams atlikt apmeklējumu injekcijas veikšanai, pastāv iespēja tās vietā īslaicīgi lietot Yeytuo tabletes.
- **Yeytuo tablešu lietošana, ja Jums nepieciešams atlikt apmeklējumu injekcijas veikšanai**
 - **Lietojiet vienu tableti iekšķīgi ik pēc 7 nedēļām, līdz tiek atsāktas injekcijas.** Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.
 - Ir svarīgi turpināt lietot Yeytuo tā, kā ārsts vai medmāsa ir Jums ieteikuši.

Ja esat izlaidis tablešu lietošanu vai izvēmis tabletes, lasiet Yeytuo tablešu lietošanas instrukciju, lai uzzinātu, kā rīkoties.

Nepārtrauciet Yeytuo injekcijas, vispirms neapspriežoties ar ārstu vai medmāsu.

Turpiniet saņemt Yeytuo injekcijas tik ilgi, cik to ieteicis ārsts vai medmāsa. Nepārtrauciet to saņemšanu, ja vien to nav ieteicis ārsts vai medmāsa. Yeytuo injekciju vai tablešu izlaišana paaugstina risku inficēties ar HIV.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- **Reakcijas Yeytuo ievadīšanas vietās**

Simptomi var ietvert:

- sacietējumu vai sabiezējumu, kas var saglabāties ilgāk nekā pārējās reakcijas injekcijas vietā vai vispār neizzust;
- sāpes un diskomfortu;
- iekaisuma reakcijas, piemēram, apsārtumu, niezi un pietūkumu;
- ādas jēlumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yeytuo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yeytuo satur

Aktīvā viela ir lenakapavīrs. Katrā vienas devas flakonā ir 463,5 mg lenakapavīra.

Citas sastāvdaļas ir:

makrogols (E1521), ūdens injekcijām.

Yeytuo ārējais izskats un iepakojums

Yeytuo šķīdums injekcijām (injekcija) ir dzidrs, dzeltens līdz brūns šķīdums bez redzamām daļiņām. Yeytuo ir pieejamas divos stikla flakonos ar 1,5 ml šķīduma injekcijām katrā. Šie flakoni ir iekļauti

injekcijas komplektā, kurā ir arī 2 izvilkšanas adatas (kas ļaus ārstam vai medmāsai izvilkst Yeytuo no flakona), 2 vienreizējās lietošanas šļirces un 2 injekciju adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM.GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Lietošanas norādījumi - Yeytuo 464 mg šķīdums injekcijām

Katrs iepakojums satur:

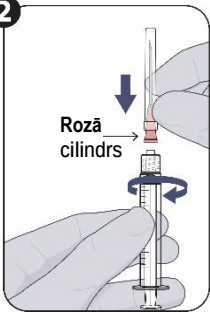
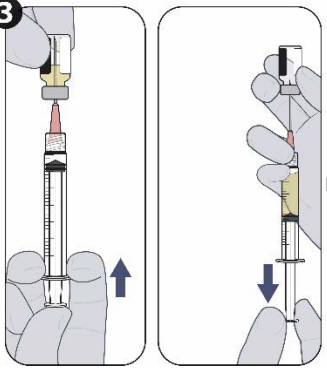
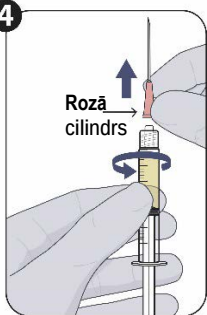
2 gab. flakonus	
2 gab. šļirces	
2 gab. 18 G, 40 mm izvilšanas adatas	
2 gab. 22 G, 13 mm injekciju adatas	

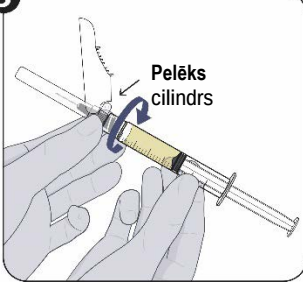
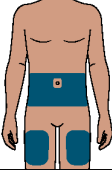
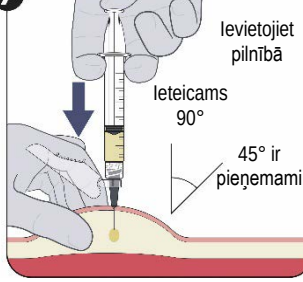
Visas sastāvdaļas ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Pilnai devai nepieciešamas **divas 1,5 ml injekcijas**. 18 G adata ir paredzēta **tikai flakona satura izvilšanai**.

Pārliecinieties, ka:

- flakons satur **dzeltenu līdz brūnu šķīdumu bez daļiņām**;
- saturs **nav bojāts**;
- zālēm **nav beidzies derīguma termiņš**.

1. Sagatavojiet flakonu	
	Noņemiet vāciņu.
	Notīriet flakona aizbāzni ar spirta salveti.
2. Piestipriniet 18 G izvilšanas adatu šļircei	
	
3. Uzpildiet šļirci	
	• Injicējiet flakonā 1,5 ml gaisa. • Izvelciet visu saturu.
4. Noņemiet 18 G izvilšanas adatu no šļirces	
	

5. Piestipriniet šļircei 22 G injekcijas adatu, izvadiet gaisa burbulīšus un uzpildiet līdz 1,5 ml 5 	
6. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu 6 ● = Injekcijas vietas iespējas (vismaz 5 cm no nabas) 	Injekcijas vietas iespējas (vismaz 5 cm no nabas)
7. Subkutāni injicējiet 1,5 ml Yeytuo 7 	
8. Ievadiet 2. injekciju 8 	

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yeytuo 300 mg apvalkotās tabletes lenacapavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yeytuo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yeytuo lietošanas
3. Kā lietot Yeytuo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yeytuo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yeytuo un kādam nolūkam to lieto

Yeytuo satur aktīvo vielu lenacapavīru. Šīs ir ilgstošas darbības pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā kapsīdu inhibitori. Yeytuo aktīvā viela lenacapavīrs piesaistās HIV-I vīrusa ārējā slāņa proteīniem, traucējot tā spēju vairoties un izplatīties.

Yeytuo izmanto, lai palīdzētu **izvairīties no HIV-1 infekcijas pieaugušajiem un pusaudžiem**, kuri sver vismaz 35 kg un kuriem ir paaugstināts risks inficēties ar HIV-1. To sauc par *pirmskontakta profilaksi (pre-exposure prophylaxis, PrEP)*. Šīs zāles jālieto kombinācijā ar drošāku seksa praksi.

Ārsts ieteiks lietot Yeytuo tabletes, kad pirmoreiz saņemsiet Yeytuo injekcijas.

Ja Jūs saņemat Yeytuo injekcijas, bet paredzat, ka ieplānotās Yeytuo injekcijas izlaidīsiet, varat to vietā lietot Yeytuo tabletes, līdz atkal varat saņemt injekcijas (skatīt 3. punktu).

2. Kas Jums jāzina pirms Yeytuo lietošanas

Nelietojiet Yeytuo šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret lenacapavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja **nezināt, vai Jums ir HIV**. Jums jāpārbaudās pirms Yeytuo lietošanas uzsākšanas, lai pārliecinātos, ka Jums jau nav HIV. Yeytuo var izmantot profilaksei pret HIV tikai tad, ja vēl neesat inficējies;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
 - **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālo infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
 - **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ **Nelietojiet Yeytuo un nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja domājat, ka jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Tikai Yeytuo lietošana vien var nenodrošināt aizsardzību pret inficēšanos ar HIV. Veiciet papildu pasākumus, kas palīdzēs izvairīties no HIV infekcijas Yeytuo lietošanas laikā.**
 - Nodarbojoties ar seksu, vienmēr ievērojiet drošības pasākumus. Izmantojiet prezervatīvus, lai samazinātu saskari ar spermu, maksts izdalījumiem vai asinīm.
 - Nelietojiet adatas vai citas injicēšanas vai zāļu lietošanas ierīces, ko lietojis kāds cits, un nelietojiet šīs adatas/ierīces atkārtoti.
 - Veiciet pārbaudes, lai noskaidrotu, vai Jums nav citu seksuāli transmisīvo infekciju, piemēram, sifilisa un gonorejas. Šo infekciju klātbūtne atvieglo HIV vīrusam iespēju Jūs inficēt.
- **Veiciet HIV analīzi**, kad ārsts vai medmāsa lūdz Jums to darīt. Jums ir jāpārbaudās pirms Yeytuo lietošanas sākšanas un pirms katras injekcijas, lai pārliecinātos, ka Yeytuo saņemšanas laikā Jums vienmēr ir negatīvs HIV statuss.
- **Ierodieties uz visiem apmeklējumiem**, lai saņemtu Yeytuo injekcijas laikus. Ja plānojat beigt saņemt injekcijas, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu: pārtraucot saņemt šīs zāles, Jums var paaugstināties risks inficēties ar HIV. Ja pārtraucat saņemt injekcijas vai izlaižat ieplānotu injekcijas saņemšanu, Jums var būt jālieto citas zāles vai jāveic piesardzības pasākumi, lai samazinātu risku inficēties ar HIV un iespējamu vīrusa rezistences veidošanos.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja domājat, ka esat inficēts(-a) ar HIV. Ārsts vai medmāsa var veikt papildu pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums joprojām nav HIV.
- Ja Jums rodas gripai līdzīga slimība, iespējams, nesen notikusi inficēšanās ar HIV. Iespējamās HIV infekcijas pazīmes:
 - nogurums;
 - drudzis;
 - locītavu vai muskuļu sāpes;
 - galvassāpes;
 - vemšana vai caureja;
 - izsitumi;
 - svīšana naktīs;
 - palielināti limfmezgli kaklā vai cirkšņos.

→ **Pastāstiet ārstam vai medmāsai** par visām gripai līdzīgām slimībām mēnesī pirms Yeytuo lietošanas sākšanas vai jebkurā laikā, kamēr lietojat Yeytuo.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par izvairīšanos no inficēšanās ar HIV, jautāiet ārstam vai medmāsai.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles pacientiem, kas sver mazāk nekā 35 kg, jo šo zāļu lietošana šādiem pacientiem vēl nav pētīta.

Citas zāles un Yeytuo

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Yeytuo mijiedarbība ar citām zālēm. Tas var traucēt Yeytuo vai citu zāļu normālu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam vai medmāsai var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Yeytuo:

- **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālo infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- **karbamazepīnu, fenitoīnu**, ko lieto krampju novēršanai;
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai.

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nelietojiet Yeytuo un nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai.**

Jo īpaši konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs lietojat:

- zāles, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai, un kas satur:
 - rifabutīnu vai rifapentīnu;
- pretkrampju līdzekļus, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai un kuri satur:
 - okskarbazepīnu vai fenobarbitālu;
- zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai, un kas satur:
 - dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai, kas satur:
 - sildenafilu vai tadalafilu;
- zāles, ko lieto impotences ārstēšanai, un kas satur:
 - vardenafilu;
- kortikosteroīdus (pazīstami arī kā “steroīdi”), ko lieto iekšķīgi vai saņem injekcijas veidā, lai ārstētu alerģiju, iekaisīgas zarnu slimības un citas dažādas slimības, kas saistītas ar iekaisumu organismā, un kas satur:
 - deksametazonu vai hidrokortizonu/kortizonu;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, un kas satur:
 - lovastatīnu vai simvastatīnu;
- antiaritmiskos līdzekļus, ko lieto sirds problēmu ārstēšanai, un kas satur:
 - digoksīnu;
- zāles, ko lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt, un kas satur:
 - midazolāmu vai triazolāmu;
- antikoagulantus, ko lieto, lai novērstu un ārstētu asins recekļu veidošanos, un kas satur:
 - rivaroksabānu, dabigatrānu vai edoksabānu.

→ **Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm** vai sākat lietot jebkuras no šīm zālēm laikā, kad saņemat Yeytuo. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu vai medmāsu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas drīz ir jāapspriež ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Yeytuo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Yeytuo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Yeytuo

Pirms Yeytuo lietošanas sākšanas un pirms katras injekcijas **Jums jābūt negatīvam rezultātam HIV testā.**

Jūs lietosiet tabletes iekšķīgi, bet injekcijas ārsts vai medmāsa Jums ievadīs zem ādas (subkutāni), kad sāksiet Yeytuo lietošanu. Pēc tam Jūs saņemsiet injekcijas ik pēc 6 mēnešiem.

1. ārstēšanas diena:

- **divas tabletes** iekšķīgi. Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā;
- **divas injekcijas**, ko ievada ārsts vai medmāsa. Abas injekcijas tiks ievadītas vienā laikā vismaz 5 centimetru attālumā viena no otras, un injekcijas var veikt vēderā vai augšstībā.

2. ārstēšanas diena:

- **divas tabletes** iekšķīgi, kā norādīts iepriekš.

Reizi 6 mēnešos:

- **divas injekcijas**, ko ievada ārsts vai medmāsa, kā norādīts iepriekš.

Ja Jums ir grūti norīt veselu tableti, varat to sadalīt uz pusēm. Iedzeriet abas tabletes puses vienu pēc otras, lai iegūtu veselu devu. Neglabājiet sadalīto tableti.

Ir svarīgi, lai Jūs ierastos uz plānotajiem apmeklējumiem ik pēc 6 mēnešiem (26 nedēļām), lai saņemtu Yeytuo injekcijas. Tas palīdzēs Jums arī turpmāk izsargāties no inficēšanās ar HIV.

- Vienojieties par apmeklējumu ar ārstu vai medmāsu, lai nodrošinātu, ka saņemsiet nākamās injekcijas laikus.
- Nākamā injekcija ir jāsaņem 28 nedēļu laikā pēc pēdējās injekcijas.

Ja esat saņēmis pārāk daudz Yeytuo

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja esat lietojis Yeytuo vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Ir svarīgi neizlaist Yeytuo tablešu devu.

Ja esat aizmirsis lietot tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja 3 stundu laikā pēc Yeytuo tablešu lietošanas **Jums sākas vemšana,** nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu un ieņemiet vēl divas tabletes. Ja vemšana sākas vairāk nekā 3 stundas pēc Yeytuo lietošanas, Jums nav jālieto tabletes līdz nākamajai regulāri iepļānotajai tabletei vai injekcijai.

Ja esat izlaidis apmeklējumu Yeytuo injekcijas saņemšanai

- Ja domājat, ka nevarēsiet ierasties uz apmeklējumu injekcijas saņemšanai, pēc iespējas drīzāk sazinieties ar ārstu vai medmāsu, lai apspriestu ārstēšanas iespējas. Ja Jums nepieciešams atlikt iepļānotu apmeklējumu injekcijas saņemšanai, pastāv iespēja tās vietā īslaicīgi lietot Yeytuo tabletes.
- **Yeytuo tablešu lietošana, ja Jums nepieciešams atlikt apmeklējumu injekcijas saņemšanai**
 - **Lietojiet vienu tableti iekšķīgi ik pēc 7 nedēļām, līdz tiek atsāktas injekcijas.** Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.
 - Ir svarīgi turpināt lietot Yeytuo tā, kā ārsts vai medmāsa ir Jums ieteikuši.

Nepārtrauciet Yeytuo lietošanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu vai medmāsu.

Lietojiet Yeytuo tik ilgi, cik to ieteicis ārsts vai medmāsa. Nepārtrauciet to lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts vai medmāsa. Yeytuo injekciju vai tablešu izlaišana paaugstina risku inficēties ar HIV.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yeytuo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudelītes etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yeytuo satur

Aktīvā viela ir lenakapavīrs. Katra tablete satur lenakapavīra nātrija sāli, kas atbilst 300 mg lenakapavīra.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols

Mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), kopovidons, magnija stearāts (E572), poloksamērs (skatīt 2. punktu *Yeytuo satur nātriju*).

Apvalks

Polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Yeytuo ārējais izskats un iepakojums

Yeytuo apvalkotās tabletes ir bēšas kapsulas formas apvalkotās tabletes, ar iespiestu uzrakstu “GSI” vienā tabletes pusē un “62L” otrā tabletes pusē. Yeytuo ir pieejams pudelītē ar 4 tabletēm. Katra pudelīte satur silikagela desikantu, kam jāatrodas pudelītē, lai aizsargātu tabletes. Silikagela desikants atrodas atsevišķā paciņā, un to nedrīkst norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77

Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM.GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR PRASĪBU PAR REĢISTRĀCIJAS AIZSARDZĪBU UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrācijas aizsardzību uz vienu gadu**

Ņemot vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 11. punkta nosacījumus, *CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus un uzskata, ka jaunā terapeitiskā indikācija, salīdzinot ar esošo, sniedz nozīmīgu klīnisko ieguvumu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.