

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' doża waħda fih lenacapavir sodium ekwivalenti għal 463.5 mg ta' lenacapavir f'1.5 mL.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, safra għal kannella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

L-injezzjoni ta' Yeytuo hija indikata flimkien ma' prattiki sesswali aktar siguri għal profilassi qabel l-esponiment (PrEP, pre-exposure prophylaxis) biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 akkwistata sesswalment fl-adulti u fl-adolesxenti b'riskju akbar ta' infezzjoni bl-HIV-1, li jiżnu mill-inqas 35 kg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yeytuo għandu jiġi preskritt minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġar tal-prevenzjoni tal-HIV.

Kull injezzjoni għandha tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

L-individwi kollha jridu jiġu skrinjati għall-HIV-1 qabel ma jinbada lenacapavir, qabel kull injezzjoni sussegwenti, u wkoll kif klinikament xieraq (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Test ikkombinat tal-antigen/antikorp kif ukoll test ibbażat fuq l-RNA tal-HIV għandhom ikunu negattivi. Huwa rakkomandat li min jippreskrivi jagħmel iż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-RNA tal-HIV isir disponibbli wara l-bidu ta' lenacapavir. Jekk ma tkunx disponibbli strategija ta' ttestjar ikkombinat li tinkludi ż-żewġ testijiet, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali.

Qabel ma jinbada Yeytuo, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jidentifikaw individwi li għalihom hija xierqa l-iskeda ta' dożaġġ ta' injezzjoni meħtieġa tal-bidu u ta' tkomplija kull 6 xhur, u għandhom jgħarrfu lill-individwi dwar l-importanza li jimxu mal-visti skedati għad-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

L-iskeda ta' dożaġġ fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg tikkonsisti minn dożaġġ meħtieġ tal-bidu (injezzjonijiet taħt il-ġilda u pilloli orali) segwit minn dożaġġ ta' tkomplija darba kull 6 xhur (injezzjonijiet taħt il-ġilda) (Tabella 1).

Il-pilloli orali jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara l-SmPC tal-pillola Yeytuo).

Tabella 1: Skeda ta' dożaġġ għall-bidu u għat-tkomplija ta' lenacapavir

Żmien	
Doża ta' lenacapavir: Bidu^a	
Jum 1	927 mg bħala injezzjoni taħt il-ġilda (2 x 1.5 mL injezzjonijiet ^b) 600 mg mill-ħalq (2 x 300 mg pilloli)
Jum 2	600 mg mill-ħalq (2 x 300 mg pilloli)
Doża ta' lenacapavir: Tkompilja	
Kull 6 Xhur (26 ġimgħa) ^c +/- ġimagħtejn	927 mg bħala injezzjoni taħt il-ġilda (2 x 1.5 mL injezzjonijiet ^b)

a Hija meħtieġa l-iskeda kompluta ta' dożaġġ tal-bidu, li tikkonsisti minn injezzjonijiet taħt il-ġilda u pilloli orali; l-effikaċja ta' lenacapavir giet determinata biss b'din l-iskeda ta' dożaġġ.

b Żewġ injezzjonijiet, bit-tieni injezzjoni mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod mill-ewwel injezzjoni (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

c Mid-data tal-aħħar injezzjoni.

Doża maqbuża

Injezzjonijiet ittardjati mistennija

Waq t id-dożaġġ ta' tkompilja, jekk l-injezzjoni skedata ta' 6 xhur hija mistennija li tiġi ttardjata b'aktar minn ġimagħtejn, il-pilloli ta' lenacapavir jistgħu jintużaw bħala medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq fuq bażi interim (għal perjodu sa 6 xhur jekk meħtieġ), sakemm jitkomplew l-injezzjonijiet. Medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq għandha tinbeda fi żmien 26 sa 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni. L-iskeda ta' dożaġġ hija ta' 300 mg (pillola waħda) meħuda mill-ħalq darba kull 7 ijiem. Komplid-dożaġġ bl-injezzjoni ta' tkompilja fi żmien 7 ijiem wara l-aħħar doża orali (ara Tabella 1).

Injezzjonijiet maqbuża

Waq t il-perjodu ta' tkompilja, jekk ikunu għaddew aktar minn 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni u ma jkunux ittietħdu l-pilloli ta' lenacapavir bħala medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq, erga' ibda l-iskeda ta' dożaġġ tal-bidu mill-Jum 1 (ara Tabella 1).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir għall-individwi anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' lenacapavir f'individwi b'età minn 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir f'individwi b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl , creatinine clearance] $\geq 15 \text{ mL/min}$). Lenacapavir ma ġiex studjat f'individwi b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ jew fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi) (ara sezzjoni 5.2), għalhekk lenacapavir għandu jintuża b'kawtela f'dawn l-individwi.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir f'individwi b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A jew B). Lenacapavir ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2), għalhekk lenacapavir għandu jintuża b'kawtela f'dawn l-individwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenacapavir fit-tfal u l-adolexxenti li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu taht il-ġilda biss.

L-injezzjonijiet ta' lenacapavir iridu jingħataw biss taht il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa (żewġ injezzjonijiet, bit-tieni injezzjoni mill-inqas 5 centimetri 'l bogħod mill-ewwel injezzjoni) minn professjonist tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 6.6). TAGHTIX għol-ġilda (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ġħoti, ara "Istruzzjonijiet dwar l-Użu" fil-fuljett ta' tagħrif. "Istruzzjonijiet dwar l-Użu" huma disponibbli wkoll bħala kard fil-kitt tal-injezzjoni.

Wara l-injezzjoni ta' lenacapavir, jifforma depożitu tal-medicina taht il-ġilda fejn lenacapavir jintreha bil-mod mis-sit tal-ġħoti. F'xi individwi, dan jista' jwassal għal għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Użu f'individwi bi stat mhux magħruf tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.4).

Għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1, bħal:

- antimikobatterjali: rifampicin
 - medicini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenytoin
 - prodotti li ġejjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Strategija ta' prevenzjoni

Yeytuo għandu jintuża biss biex jipprevjeni infezzjoni bl-HIV-1 f'individwi kkonfermati bħala negattivi għall-HIV. L-istat negattiv għall-HIV-1 għandu jiġi kkonfermat qabel ma jinbeda lenacapavir. L-individwi għandhom jerġgħu jiġu ttestjati għall-HIV-1 qabel kull injezzjoni sussegwenti ta' lenacapavir, u wkoll kif klinikament xieraq.

Jekk ikun hemm suspett ta' esponimenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1 jew ikun hemm sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni akuta tal-HIV-1, l-istat tal-HIV-1 għandu jerġa' jiġi kkonfermat.

Yeytuo għandu jintuża biex jipprevjeni infezzjoni bl-HIV-1 bħala parti minn strategija biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet trażmessi sesswalment (STIs, sexually transmitted infections). Għandhom jiġu identifikati individwi li għalihom hija xierqa l-iskeda ta' dożaġġ ta' injezzjoni meħtieġa tal-bidu u ta' tkomplija kull 6 xhur. Jekk ma tiġix segwita l-iskeda ta' dożaġġ meħtieġ tal-bidu u ta' tkomplija (ara sezzjoni 4.2), dan jista' jwassal għal infezzjoni bl-HIV-1. L-individwi għandhom jingħataw parir u appoġġ dwar kif jimxu mal-iskeda tal-ġħoti ta' lenacapavir, dwar l-użu ta' miżuri oħra biex jipprevjenu STIs, u dwar l-importanza tal-ittestjar għall-HIV-1 u għal STIs oħra.

Il-konċentrazzjonijiet medji ta' lenacapavir fil-plażma assoċjati ma' attività antivirali sinifikanti ntlahqu sal-Jum 2 tad-dożaġġ meħtieġ tal-bidu u nżammu matul l-intervall fid-dożaġġ ta' 26 ġimgħa (ara sezzjoni 5.2). Iż-żmien eżatt mill-bidu ta' lenacapavir għal HIV-1 PrEP sal-protezzjoni massima kontra l-infezzjoni tal-HIV-1 mhuwiex magħruf.

Riskju ta' rezistenza

Lenacapavir jista' ma jkunx dejjem effettiv biex jipprevjeni infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 5.1). Hemm riskju li tiġi żviluppata rezistenza għal lenacapavir jekk individwu jakkwista l-HIV-1 qabel jew

meta jkun qed jirċievi Yeytuo, jew wara li jitwaqqaf Yeytuo. Biex jiġi minimizzat dan ir-riskju, huwa essenzjali li jiġi kkonfermat stat negattiv għall-HIV-1 qabel kull injezzjoni sussegwenti, u anki kif klinikament xieraq. Yeytuo wahdu ma jikkostitwixxi kors komplut għat-trattament tal-HIV-1 u tfaċċaw mutazzjonijiet f'xi individwi b'infezzjoni mhux osservata tal-HIV-1 li kienu qed jieħdu Yeytuo biss. L-individwi li jiġi kkonfermat li għandhom l-HIV-1 iridu jibdew kors ta' trattament komplut tal-HIV-1 immedjatament biex jitnaqqas ir-riskju li jiżviluppaw reżistenza.

Proprietajiet li jaħdmu fit-tul

Jistgħu jibqgħu konċentrazzjonijiet residwi ta' lenacapavir fiċ-ċirkolazzjoni sistemika tal-individwi għal perjodi twal (sa 12-il xahar jew aktar).

Dawn il-konċentrazzjonijiet jistgħu jaffettwaw l-esponimenti ta' prodotti mediċinali oħra (jiġifieri substrati sensitivi ta' CYP3A u/jew P-gp) li jinbdew fi żmien 9 xhur wara l-aħħar doża taħt il-ġilda ta' lenacapavir (ara sezzjoni 4.5).

Jekk lenacapavir jitwaqqaf u huwa klinikament xieraq li titkompla PrEP, għandhom jiġu kkunsidrati forom alternattivi ta' PrEP u jinbdew fi żmien 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni ta' lenacapavir.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni b'għoti mhux xieraq

Għoti mhux xieraq (injezzjoni ġol-ġilda) kien assoċjat ma' reazzjonijiet serji fis-sit tal-injezzjoni, inklużi nekrozi u ulċera. L-injezzjonijiet ta' Yeytuo jridu jingħataw biss taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Għoqiedi żgħar u ebusija fis-sit tal-injezzjoni li jdumu ma jgħaddu jew li ma jgħaddux

L-għoti ta' Yeytuo jista' jwassal għal reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni (ISRs, *injection site reactions*), inklużi għoqiedi żgħar u ebusija. Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jgħarraf lill-pazjenti li għoqiedi żgħar u ebusija fis-sit tal-injezzjoni jistgħu jieħdu aktar żmien biex jgħaddu minn ISRs oħra jew jistgħu ma jgħaddux (ara sezzjoni 4.8). Il-mekkaniżmu li jixpruna l-persistenza ta' għoqiedi żgħar fis-sit tal-injezzjoni f'xi individwi mhux mifhum għalkollox iżda jista' jkun relatat mal-preżenza tad-depożitu tal-mediċina taħt il-ġilda u rispons assoċjat għal korp barrani fis-sit tal-injezzjoni. ISRs li ma jgħaddux għandhom ikunu soġġetti għal monitoraġġ kliniku.

L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħrajn

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 flimkien (jiġifieri t-3 mogħdijiet kollha) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull injezzjoni, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' lenacapavir

Lenacapavir huwa substrat ta' CYP3A, P-gp u UGT1A1. Indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma, li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effettività ta' lenacapavir. L-għoti ta' lenacapavir flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, and UGT1A1 huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma. L-għoti ta' lenacapavir flimkien ma' indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 flimkien (jiġifieri t-3 mogħdijiet kollha) jistgħu jżidu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma, għalhekk l-ġhoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 waħedhom jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 u P-gp flimkien ma jwasslux għal żieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' lenacapavir.

Effett ta' lenacapavir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Lenacapavir huwa inibitur moderat ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp. Hija rakkomandata kawtela jekk lenacapavir jingħata flimkien ma' substrat sensittiv ta' CYP3A u/jew P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq. Lenacapavir mhuwiex inibitur klinikament sinifikanti ta' BCRP u ma jinibixxix OATP.

Id-*data* klinika dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra għal lenacapavir bħala s-sustanza affettwata hija mill-istudji b'lenacapavir orali. *Data* klinika dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra għal lenacapavir taħt il-ġilda mhix disponibbli.

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn Yeytuo u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' Yeytuo
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg darba kuljum) (induttur qawwi ta' CYP3A, u induttur ta' P-gp u UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin Rifapentine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. L-ġhoti flimkien ta' rifabutin jew rifapentine jista' jnaqqas il- konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ġhoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJET		
Carbamazepine Phenytoin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine Phenobarbital	L-ġhoti ta' carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin flimkien ma' lenacapavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ġhoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Għandhom jiġu kkunsidrati mediċini alternattivi kontra l-konvulżjonijiet.
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HEJJEJ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. L-ġhoti flimkien ma' St. John's wort jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Yeytuo
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A, u inibitur ta' UGT1A1 u P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	L-ghoti flimkien ta' lenacapavir u inibituri qawwi ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg darba kuljum) (induttur moderat ta' CYP3A u induttur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Mhu mehtieg l-ebda agġustament fid-doża ta' lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A, u inibitur u induttur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir alafenamide ^{e,e} (25 mg) (substrat ta' P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Mhu mehtieg l-ebda agġustament fid-doża ta' tenofovir alafenamide.
DERIVATTIVI TA' ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	Hija mehtieġa kawtela meta dihydroergotamine jew ergotamine, jingħataw flimkien ma' lenacapavir.
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' inibituri ta' PDE-5 tista' tiżdied meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	L-użu ta' inibituri ta' PDE-5 għal pressjoni arterjali għolja fil-pulmun: L-ghoti flimkien ma' tadalafil mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' inibituri ta' PDE-5 għal disfunzjoni erettili: Sildenafil: Hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 25 mg. Vardenafil: Mhux aktar minn 5 mg f'perjodu ta' 24 siegħa. Tadalafil: - Għall-użu kif mehtieg: mhux aktar minn 10 mg kull 72 siegħa - Għall-użu ta' darba kuljum: id- doża m'għandhiex taqbeż 2.5 mg

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Yeytuo
KORTIKOSTEROJDI (sistemiċi)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosteroidi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lenacapavir jistgħu jonqsu meta jingħata flimkien ma' dexamethasone sistemiku.	L-ghoti ta' lenacapavir flimkien ma' kortikosteroidi li l-esponimenti tagħhom jiżdiedu b' mod sinifikanti minn inibituri ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju tas-sindrome ta' Cushing u s-soppressjoni adrenali. Ibda bl-inqas doża tal-bidu u ttitra b'attenzjoni waqt li timmonitorja s-sigurtà. Hija meħtieġa kawtela meta dexamethasone sistemiku jingħata flimkien ma' lenacapavir, b' mod partikolari għal użu fit-tul. Għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi alternattivi.
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
Lovastatin Simvastatin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	Ibda lovastatin u simvastatin bl-inqas doża tal-bidu u ttitra b'attenzjoni waqt li timmonitorja s-sigurtà (eż. mijopatija).
Atorvastatin		Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' atorvastatin.
Pitavastatin ^{c,e} (doża waħda ta' 2 mg; flimkien jew 3 ijiem wara lenacapavir) (substrat ta' OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pitavastatin u rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{c,e} (doża waħda ta' 5 mg) (substrat ta' BCRP u OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
SUSTANZI KONTRA L-ARRITMIJA		
Digoxin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' digoxin tista' tiżdied meta jingħata flimkien ma' lenacapavir.	Hija meħtieġa kawtela u huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin.
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam ^{c,e} (doża waħda ta' 2.5 mg; mill-ħalq; għoti flimkien) (substrat ta' CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hydroxymidazolam^g: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Hija meħtieġa kawtela meta midazolam jew triazolam, jingħataw flimkien ma' lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (doża waħda ta' 2.5 mg; mill-ħalq; ġurnata waħda wara lenacapavir) (substrat ta' CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hydroxymidazolam^g: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	
Triazolam	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' triazolam tista' tiżdied meta jingħata flimkien ma' lenacapavir.	

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Yeytuo
SUSTANZI KONTRA L-KOAGULAZZJONI TAD-DEMM		
Sustanzi Orali Kontra l- Koagulazzjoni tad-Demm li Jaħdmu b'Mod Dirett (DOACs, Direct Oral Anticoagulants) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' DOAC tista' tiżdied meta tingħata flimkien ma' lenacapavir.	Minhabba riskju potenzjali ta' fsada, jista' jkun meħtieġ agġustament fid- doża ta' DOAC. Irreferi għas- Sommarju tal-Karatteristiċi tal- Prodott tad-DOAC għal aktar informazzjoni dwar l-użu flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A u/jew inibituri ta' P-gp.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole ^{a,b,h} (400 mg darbtejn kuljum/200 mg darbtejn kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża ta' lenacapavir.
Itraconazole Ketoconazole	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lenacapavir tista' tiżdied meta jingħata flimkien ma' itraconazole jew ketoconazole.	
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H2		
Famotidine ^{a,b} (40 mg darba kuljum, sagħtejn qabel lenacapavir)	Famotidine: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża ta' famotidine.
KONTRAĊETTIVI ORALI JEW LI JAĤDMU FIT-TUL		
Kontraċettivi li jaħdmu fit-tul: Medroxyprogesterone acetate Etonogestrel Norethisterone enanthate	Id- <i>data</i> osservata ma tindikax bidliet klinikament rilevanti fl-esponiment ta' kontraċettivi li jaħdmu fit-tul.	Mhu meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali jew li jaħdmu fit-tul.
Kontraċettivi orali: Ethinylestradiol Progestins	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kontraċettivi orali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	
ORMONI LI JAFFERMAW IS-SESS TAL-PERSUNA (femminizzazzjoni jew maskilizzazzjoni)		
Estradiol Testosterone	Id- <i>data</i> osservata ma tindikax bidliet klinikament rilevanti fl-esponiment ta' estradiol u testosterone.	Mhu meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża ta' dawn l-ormoni li jaffermaw is-sess tal-persuna.
Sustanzi kontra l-androgens Progestogen	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	

a Fuq stonku vojta.

b Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża wahda ta' lenacapavir 300 mg mogħtija mill-halq.

c Wara l-ikel.

d Dawn il-prodotti mediċinali antiretrovirali huma sustanzi dijanjostiċi għall-enzimi/ghat-trasportaturi msemija u
m'għandhomx jingħataw flimkien ma' lenacapavir għal PrEP.

e Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża wahda ta' lenacapavir 600 mg wara kors ta' doża għolja ta' 600 mg darbtejn kuljum
għal jumejn, dozi singoli ta' lenacapavir 600 mg ingħataw mill-halq ma' kull prodott mediċinali mogħti flimkien.

f Tenofovir alafenamide jiġi mibdul f' tenofovir *in vivo*.

g Il-metabolit attiv ewlieni ta' midazolam.

h Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża għolja ta' voriconazole 400 mg darbtejn kuljum għal jum wiehded, segwita minn
doża ta' manteniment ta' 200 mg darbtejn kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Individwi li jistgħu joħorġu tqal

Individwi li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-proprjetajiet tal-injezzjoni ta' lenacapavir li jdumu fit-tul.

Jekk persuna qed tippjana biex toħroġ tqila, għandhom jiġu diskussi l-benefiċċji u r-riskji tal-bidu jew it-tkomplija ta' Yeytuo waqt it-tqala.

Tqala

Hemm *data* limitata (130 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' lenacapavir f'nisa tqal. Ir-rati ta' riżultati avversi tat-tqala fil-partecipanti li rċewew Yeytuo kienu simili għar-rati ġenerali rrapportati.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċifug is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Yeytuo jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jegħleb ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Lenacapavir huwa preżenti fil-halib tas-sider tal-bniedem. Lenacapavir ġie osservat f'livelli baxxi fi trabi li kienu qed jiġu mreddgħin minn individwi li hargħu tqal waqt li kienu qed jirċievu Yeytuo (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' lenacapavir fi trabi tat-twelid/trabi żgħar.

Yeytuo jista' jiġi kkunsidrat waqt it-treddigh jekk il-benefiċċju mistenni jegħleb ir-riskju potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' lenacapavir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fil-bniedem. Studji f'annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' lenacapavir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Yeytuo huwa mistenni li ma jkollu l-ebda effett jew li ffit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa komuni f'PURPOSE 1 u PURPOSE 2 kienet reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (71% u 85% rispettivament).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Frekwenza ^a	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni hafna	reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^b
a	Il-frekwenza hija bbażata fuq l-avvenimenti avversi kollha f'PURPOSE 1 u PURPOSE 2 (ara sezzjoni 5.1) attribwiti lil lenacapavir (jew lill-proċedura) mill-investigatur.
b	Jinkludu għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ, ebusija, eritema, nefħa, ħakk, tbenġil, shana, bidla fil-kulur, edima, ulċera, ematoma, emorraġija, u skumdità.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-injezzjoni

Reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni (ISRs, injection site reactions)

PURPOSE 1

F'PURPOSE 1, 71% tal-parteciċipanti li kienu qed jirċievu lenacapavir kellhom ISRs, meta mqabbla ma' 38% tal-parteciċipanti li kienu qed jirċievu injezzjonijiet ta' placebo (u emtricitabine/tenofovir alafenamide [FTC/TAF] jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate [FTC/TDF]). Il-biċċa l-kbira tal-parteciċipanti li rċew lenacapavir kellhom ISRs ta' severità ħafifa (Grad 1, 50%) jew moderata (Grad 2, 21%). ISRs ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'4 (0.2%) parteciċipanti, u kienu jinkludu ulċera u għoqda żgħira. Lenacapavir twaqqaf minħabba ISRs f'4 (0.2%) parteciċipanti.

Għoqiedi żgħar: Għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni kienet irrappurtata f'66% tal-parteciċipanti li rċew lenacapavir u għaddiet b'rata aktar bil-mod minn ISRs oħra. It-tul ta' żmien medjan tal-għoqiedi żgħar kien ta' 274 (180, 407) jum. Mill-avvenimenti ta' għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni assoċjati mal-injezzjonijiet ta' lenacapavir fil-Jum 1, 70% kienu għaddew fi żmien medjan ta' 276 jum.

ISRs oħra: L-ISRs l-oħra rrappurtati f'aktar minn 2% tal-parteciċipanti li rċew lenacapavir kienu wġiġħ (34%), nefħa (5%), ebusija (4%), u ħakk (3%). It-tul ta' żmien medjan tal-ISRs, minbarra għoqiedi żgħar u ebusija, kien ta' 9 (4 sa 30) ijiem.

PURPOSE 2

F'PURPOSE 2, 85% tal-parteciċipanti li kienu qed jirċievu lenacapavir kellhom ISRs, meta mqabbla ma' 70% tal-parteciċipanti li kienu qed jirċievu injezzjonijiet ta' placebo (u FTC/TDF). Il-biċċa l-kbira tal-parteciċipanti kellhom ISRs ta' severità ħafifa (Grad 1, 66%) jew moderata (Grad 2, 18%). ISRs ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'14-il (0.6%) parteciċipant, u kienu jinkludu ulċera, uġiġħ, eritema, edima, u dermatite. Lenacapavir twaqqaf minħabba ISRs f'26 (1.2%) parteciċipant.

Għoqiedi żgħar: Għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni kienet irrappurtata f'65% tal-parteciċipanti u għaddiet b'rata aktar bil-mod minn ISRs oħra. It-tul ta' żmien medjan tal-għoqiedi żgħar kien ta' 239 (163, 362) jum. Mill-avvenimenti ta' għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni assoċjati mal-injezzjonijiet ta' lenacapavir fil-Jum 1, 70% kienu għaddew fi żmien medjan ta' 269 jum.

ISRs oħra: L-ISRs l-oħra rrappurtati f'aktar minn 2% tal-parteciċipanti li rċew lenacapavir kienu wġiġħ (58%), eritema (18%), ebusija (16%), nefħa (7%), ħakk (4%), tbenġil (3%), u shana (2%). It-tul ta' żmien medjan tal-ISRs, minbarra għoqiedi żgħar u ebusija, kien ta' 4 (2 sa 8) ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' lenacapavir ġiet evalwata f'59 adolexxent b'età minn 16 sa <18-il sena u li jiżnu ≥35 kg f'PURPOSE 1 u PURPOSE 2. Ir-reazzjonijiet avversi fl-adolexxenti kienu konsistenti ma' dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, l-individwu jrid jiġi mmonitorjat għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva b'Yeytuo jikkonsisti f'miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-individwu. Peress li lenacapavir jintrabat ħafna mal-proteini, huwa improbabbli li jitneħħa b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AX31

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lenacapavir huwa inibitur selettiv, ta' diversi stadji tal-funzjoni tal-kapsid (il-qoxra ta' barra tal-virus) tal-HIV-1 li jintrabat direttament mal-interfaċċa bejn is-subunitajiet tal-proteini tal-kapsid (CA, capsid). Lenacapavir jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV-1 billi jinterferixxi ma' passi multipli u essenzjali taċ-ċiklu tal-ħajja tal-virus, inkluż it-teħid fin-nukleu tad-DNA provirali tal-HIV-1 medjat mill-kapsid (billi jimblokka l-proteini tal-importazzjoni nukleari milli jintrabtu mal-kapsid), l-assemblaġġ u r-reħa tal-virus (billi jinterferixxi mal-funzjonament ta' Gag/Gag-Pol, u b'hekk inaqqas il-produzzjoni ta' subunitajiet ta' CA), u l-formazzjoni tal-qalba tal-kapsid (billi jfjixkel ir-rata ta' assoċjazzjoni tas-subunità tal-kapsid, li jwassal għal kapsids malformati).

Attività antivirali u selettività *in vitro*

L-attività antivirali ta' lenacapavir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi tal-HIV-1 għet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji, u limfociti T CD4+. Il-valuri tal-EC₅₀ u tas-selettività (CC₅₀/EC₅₀) varjaw minn 30 sa 190 pM u minn 140 000 sa >1 670 000, rispettivament, għall-virus tal-HIV-1 li jinsab fin-natura (WT, wild-type). L-EC₉₅ aġġustata għall-proteini għal lenacapavir kienet ta' 4 nM (3.87 ng f'kull mL) fir-razza ta' ċelluli T MT-4 għall-virus tal-HIV-1 li jinsab fin-natura.

Lenacapavir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha tal-HIV-1 (M, N, O), inklużi s-sottotipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir kien 15 sa 25 darba inqas attiv kontra iżolati tal-HIV-2 meta mqabbel mal-HIV-1.

Reżistenza

Fil-koltura taċ-ċelluli

Varjanti tal-HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal lenacapavir ġew magħżula fil-koltura taċ-ċelluli. Selezżjonijiet ta' reżistenza *in vitro* b'lenacapavir identifikaw 7 mutazzjonijiet f'CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, u T107N waħedhom jew f'kombinazzjoni doppja. Is-suxxettibilità fenotipika għal lenacapavir tnaqqset b'4 darbiet sa >3 226 darba, meta mqabbel mal-virus WT.

Fil-provi kliniċi

Kien hemm 2 infezzjonijiet inċidentali (infezzjonijiet li sehhew wara li nbeda lenacapavir għal HIV-1 PrEP) fost il-partecipanti fil-grupp ta' lenacapavir tal-prova PURPOSE 1. Iż-żewġ infezzjonijiet sehhew wara ż-żmien tal-analiżi primarja. Genotipar tal-virus f'wiehed mill-partecipanti ma wera l-ebda sostituzzjoni fil-kapsid assoċjata ma' reżistenza għal lenacapavir. It-tieni partecipant kellu ammonti virali li kienu wisq baxxi għall-genotipar.

Kien hemm 3 infezzjonijiet inċidentali fost il-partecipanti fil-grupp ta' lenacapavir tal-prova PURPOSE 2. Waħda mill-infezzjonijiet sehhew wara ż-żmien tal-analiżi primarja. Ġew osservati sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lenacapavir f'viruses mit-3 partecipanti, 2 b'N74D, u wiehed bi Q67H/K70R.

Reżistenza inkroċjata

L-attività antivirali *in vitro* ta' lenacapavir ġiet iddeterminata kontra spettru wiesa' ta' mutanti tal-HIV-1 immirati lejn is-sit u iżolati tal-HIV-1 idderivati mill-pazjenti b'reżistenza għall-4 klassijiet ewlenin ta' sustanzi antiretrovirali (NRTIs, NNRTIs, INSTIs u PIs; n = 58), kif ukoll għal viruses reżistenti għall-inibituri tal-maturazzjoni (n = 32), u għal viruses reżistenti għall-klassi ta' inibituri tad-dhul (EI, entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc, u enfuvirtide; n = 42). Din id-data indikat li lenacapavir baqa' kompletament attiv kontra l-varjanti kollha li ġew ittestjati, u b'hekk wera profil ta' reżistenza li ma jikkoincidix. Barra minn hekk, l-attività antivirali ta' lenacapavir f'iżolati ta' pazjenti ma kinitx affettwata mill-preżenza ta' polimorfiżmi Gag li jsehhu b'mod naturali.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Fi studju komplut tal-QT/QTc b'disinn parallel, lenacapavir ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-intervall QTcF. F'esponimenti supratherapewtiċi ta' lenacapavir (16-il darba oghla mill-esponimenti terapewtiċi ta' lenacapavir), iż-żieda medja mbassra (in-naħa ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90%) fl-intervall QTcF kienet ta' 2.6 (4.8) msec, u ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni (p = 0.36) bejn il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir osservati fil-plażma u l-bidla fil-QTcF.

Data klinika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenacapavir fil-prevenzjoni ta' infezzjoni tal-HIV-1 ġew evalwati f'żewġ provi randomised, double-blind, ikkontrollati b'sustanza attiva u multinazzjonali (PURPOSE 1 u PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Dan l-istudju twettaq f'nisa ċisġeneri sesswalment attivi. Il-partecipanti ġew randomised biex jirċievu lenacapavir skont l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata (ara Tabella 1, sezzjoni 4.2; n = 2 134), FTC/TAF darba kuljum (n = 2 136), jew FTC/TDF darba kuljum (n = 1 068) fi proporzjon ta' 2:2:1.

L-età medjana tal-partecipanti kienet ta' 21 sena (firxa, 16-26); u 99.9% kienu Suwed. Il-karatteristiċi fil-linja bażi fil-partecipanti randomised kienu simili għal dawg tal-popolazzjoni skrinjata.

L-effikaċja ta' lenacapavir ġiet determinata billi l-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' lenacapavir tqabblat mal-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' FTC/TDF. Infezzjonijiet inċidentali tal-HIV-1 ma ġew osservati fl-ebda (0%) partecipant fil-grupp ta' lenacapavir meta mqabbla ma' 16-il (1.5%) partecipant fil-grupp ta' FTC/TDF. Lenacapavir wera superjorità bi tnaqqis ta' 100% fir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 meta mqabbel ma' FTC/TDF (Tabella 4).

Tabella 4: Riżultati Globali ta' Infezzjoni tal-HIV-1 f'PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)
Snin ta' persuna	1 939	949	-
Infezzjonijiet tal-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' persuna)	0 (0.00)	16 (1.69)	Lenacapavir / FTC/TDF: 0.000 (0.000, 0.101) p < 0.0001

CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza)

PURPOSE 2

Dan l-istudju twettaq f'irġiel ċisġeneri, nisa transġeneri, irġiel transġeneri, u individwi ta' ġeneru mhux binarju attivi sesswalment. Il-parteċipanti ġew randomised biex jirċievu lenacapavir skont l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata (ara Tabella 1, sezzjoni 4.2; n = 2 179) jew FTC/TDF darba kuljum (n = 1 086) fi proporzjon ta' 2:1.

L-età medjana tal-parteċipanti kienet ta' 29 sena (firxa, 17-74); 33% kienu Bojod; 27% kienu Suwed, 13% kienu Asjatiċi; 63% kienu Ispaniċi/mill-Amerka Latina; 22% kienu jidentifikaw ruhhom b'hala ta' ġeneru divers (nisa transġeneri, irġiel transġeneri, u persuni ta' ġeneru mhux binarju); u 1% kellhom aktar minn 65 sena. Il-karatteristiċi fil-linja bażi fil-parteċipanti randomised kienu simili għal daww tal-popolazzjoni skrinjata.

L-effikaċja ta' lenacapavir ġiet determinata billi l-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' lenacapavir tqabblat mal-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' FTC/TDF. Infezzjonijiet inċidentali tal-HIV-1 ġew osservati f'2 (0.1%) parteċipanti fil-grupp ta' lenacapavir meta mqabbla ma' 9 (0.8%) parteċipanti fil-grupp ta' FTC/TDF. Lenacapavir wera superjorità bi tnaqqis ta' 89% meta mqabbel ma' FTC/TDF (Tabella 5). L-infezzjonijiet tal-HIV-1 fiż-żewġ parteċipanti li kienu qed jirċievu lenacapavir kienu ddijanostikati bl-użu ta' ttestjar serologiku standard għall-HIV.

Tabella 5: Riżultati Globali tal-Infezzjoni tal-HIV-1 f'PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)
Snin ta' persuna	1 938	967	-
Infezzjonijiet tal-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' persuna)	2 (0.1)	9 (0.93)	Lenacapavir / FTC/TDF: 0.111 (0.024, 0.513) p = 0.00245

CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi lenacapavir f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Għoti taħt il-ġilda

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' lenacapavir wara għoti taħt il-ġilda kienet ta' 91% abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Lenacapavir mogħti taħt il-ġilda jiffurma depożitu tal-medicina fejn lenacapavir jintreha bil-mod mis-sit tal-għoti, bil-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħhu 84 jum wara d-doża.

Għoti orali

Lenacapavir jigi assorbit wara għoti mill-ħalq bil-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħhu madwar 4 sigħat wara l-għoti ta' lenacapavir. Il-bijodisponibilità assoluta wara għoti mill-ħalq ta' lenacapavir hija baxxa abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (madwar 4 sa 7%). Lenacapavir huwa substrat ta' P-gp.

L-AUC, is- C_{max} u t- T_{max} ta' lenacapavir kienu komparabbli wara l-għoti ta' ikla b'ammont baxx ta' xaħam (~400 kcal, 25% xaħam) jew b'ammont għoli ta' xaħam (~1 000 kcal, 50% xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet saġma. Lenacapavir orali jista' jingħata mingħajr ma jitqies l-ikel.

Parametri farmakokinetiċi

L-istimi tal-parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda lil parteċipanti adulti u adolexxenti (li jiżnu mill-inqas 35 kg) huma pprovduti fit-Tabella 6. Esponimenti simili jinkisbu meta lenacapavir jingħata taħt il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa.

Tabella 6: Il-parametri farmakokinetiċi ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda lill-partiċipanti adulti u adolexxenti li kienu qed jirċievu Yeytuo

Medja tal-Parametru (%CV) ^{a,b}	Jum 1 sal-aħhar ta' Ġimgha 26	Stat Fiss
AUC _{tau} (siegħa•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 = Coefficient of Variation (Koeffiċjent ta' Varjazzjoni)

a Esponimenti simulati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni.

b Il-konċentrazzjonijiet medji ta' lenacapavir fil-plażma laħqu kwożjent inibitorju 4 (IQ4, inhibitory quotient 4; 4 darbiet aktar mill-konċentrazzjoni effettiva ta' 95% aġġustata għall-proteina *in vitro*) assoċjat ma' attività antivirali sinifikanti sal-Jum 2 tad-dożaġġ meħtieġ tal-bidu u kienu miżmuma 'l fuq mill-IQ4 matul l-intervall fid-dożaġġ ta' 26 ġimgha.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' lenacapavir kien ta' 1 657 litru. Lenacapavir huwa marbut ħafna mal-proteini tal-plażma (99.8%).

Bijotrasformazzjoni

Wara doża waħda ġol-vini ta' lenacapavir radjutikkettat lil individwi f'saħħithom, 76% tar-radjuattività totali giet irkuprata mill-ippurgar u < 1% mill-awrina. Lenacapavir mhux mibdul kien il-parti predominanti fil-plażma (69%) u fl-ippurgar (33%). Il-metaboliżmu kellu rwol inqas fl-eliminazzjoni ta' lenacapavir. Lenacapavir gie mmetabolizzat permezz ta' ossidazzjoni, N-dealkylation, idroġenazzjoni, idroliżi ta' amide, zieda ta' aċidu glukuroniku, konjugazzjoni ta' hexose, konjugazzjoni ta' pentose, u konjugazzjoni ta' glutathione; primarjament permezz ta' CYP3A u UGT1A1. L-ebda metabolit wieħed li jiċċirkola ma kien responsabbli għal > 10% tal-esponiment relatat mal-medicina tal-plażma.

Eliminazzjoni

Il-half-life medjana wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda varjat minn 10 sa 12-il jum, u minn 8 sa 12-il ġimgha, rispettivament. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija sistemika ta' lenacapavir kienet ta' 3.4 L/siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq mhix lineari u hija inqas minn proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 50 sa 1 800 mg.

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' lenacapavir wara injezzjoni taħt il-gilda (309 mg/mL) hija proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 309 sa 927 mg.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Età, sess, identità tal-ġeneru, razza, etniċità, u piż

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' data minn provi fuq l-adulti, inkluż numru limitat ta' parteċipanti anzjani ($n = 19$; ≥ 65 sa 78 sena), u l-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg ma identifikat l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment ta' lenacapavir minħabba l-età, is-sess assenjat fit-twelid, l-identità tal-ġeneru, ir-razza, l-etniċità, jew il-piż.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' lenacapavir giet evalwata fi prova ta' Fażi 1 iddedikata f'parteċipanti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B). L-esponimenti medji għal lenacapavir (totali u mhux marbuta) kienu 1.47 sa 2.84 darbiet u 2.61 sa 5.03 darbiet oghla għall-AUC_{inf} u s-C_{max}, rispettivament f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' parteċipanti b'funzjoni normali tal-fwied. Madankollu, din iż-żieda mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti abbażi tar-rispons għall-esponiment għal lenacapavir. Il-farmakokinetika ta' lenacapavir ma gietx studjata f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' lenacapavir giet evalwata fi studju ddedikat f'parteċipanti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina stmata ta' ≥ 15 u < 30 mL/minuta). L-esponimenti għal lenacapavir żdiedu (84% u 162% għall-AUC_{inf} u s-C_{max}, rispettivament) f'parteċipanti b'indeboliment sever tal-kliwi meta mqabbla ma' parteċipanti b'funzjoni normali tal-kliwi; madankollu, iż-żieda ma kinitx ikkunsidrata klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' lenacapavir ma gietx studjata f'individwi b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju, inklużi dawk fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2). Peress li lenacapavir huwa madwar 99.8% marbut mal-proteini, id-dijalisi mhix mistennija li tbiddel l-esponimenti ta' lenacapavir.

Tqala

Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment għal lenacapavir waqt it-tqala u wara l-ħlas meta mqabbla mal-esponimenti għal lenacapavir f'parteċipanti mhux tqal.

Treddiġh

Il-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) ta' lenacapavir fil-proporzjon ta' ħalib tas-sider tal-bniedem għall-plażma tal-omm fil-parteċipanti ($n = 102$ pari korrispondenti) li rċevew Yeytuo kienet ta' 0.52 (0.38, 0.77). Il-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) fil-plażma tat-trabi ($n = 98$) kienet ta' 1.63 ng/mL (0.87, 2.85) meta mqabbla mal-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) fil-plażma tal-omm korrispondenti ($n = 96$) ta' 65.65 ng/mL (46.00, 91.10). Il-proporzjon medjan (Q1, Q3) ta' lenacapavir fil-plażma tat-trabi meta mqabbla mal-plażma tal-omm fit-trabi ($n = 98$ par korrispondenti) li kienu qed jiġu mreddiġhin minn parteċipanti li kienu qed jirċievu Yeytuo kien ta' 0.02 (0.01, 0.05).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Lenacapavir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'assaggi konvenzjonali ta' ġenotossicità.

Lenacapavir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġeniċi rasH2 b'dożi sa 300 mg/kg/doża darba kull 13-il ġimgħa, li wasslu għal esponimenti ta' madwar 88 darba l-esponiment fil-bnedmin bid-doża rakkomandata għall-bniedem (RHD, recommended human dose).

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, kien hemm sarkomi primarji taht il-ġilda kkaġunati mit-trattament b'lenacapavir assoċjati ma' fibrozi u ma' infjammazzjoni preżenti fis-siti tal-injezzjoni fl-annimali li ngħataw 927 mg/kg/doża darba kull 13-il ġimgħa. 11/110 annimali kellhom sarkomi bid-doża għolja, fejn kull annimal kellu sa 16-il sit tal-injezzjoni – li jikkorrispondu għal incidenza ta' <1% tas-siti totali tal-injezzjoni fl-annimali bid-doża għolja. Huwa diffiċli li jiġu ddeterminati l-koncentrazzjonijiet tal-medicina fis-siti ta' depożitu tal-injezzjoni iżda b'mod sistemiku, id-927 mg/kg/doża jikkorrispondu għal 44 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Fil-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, no-observed-adverse-effect level), id-309 mg/kg/doża jikkorrispondu għal 25 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Il-firien huma suxxettibbli għall-formazzjoni ta' sarkoma fis-siti tal-injezzjoni taht il-ġilda, iżda rilevanza klinika ma tistax tiġi eskluża meta jitqies iż-żmien twil tad-depożitu tal-medicina fil-bniedem. Ma kienx hemm neoplażmi assoċjati mal-esponiment sistemiku għal lenacapavir fi kwalunkwe doża.

Fi frieħ minn ommijiet firien u fniek ittrattati b'lenacapavir waqt it-tqala, ma kien hemm l-ebda effett tossikologikament sinifikanti fuq l-iskopijiet finali tal-iżvilupp.

Fil-firien, il-fertilità maskili u femminili ma kinitx affettwata b'esponimenti għal lenacapavir sa 9 (fl-irġiel) u 6 (fin-nisa) darbiet aktar mill-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Fil-firien u l-fniek, l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu ma kienx affettwat b'esponimenti sa 20 u 159 darba l-esponiment fil-bniedem, rispettivament, bl-RHD. Fil-firien, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kienx affettwat b'esponimenti sa 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem bl-RHD.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Macrogol (E1521)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Mil-lat mikrobijoloġiku, ladarba s-soluzzjoni tkun ingibdet fis-siringi, l-injezzjonijiet għandhom jintużaw immedjatament. Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 4 sigħat f'temperatura ta' 25 °C barra mill-pakkett.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-kartuna ta' barra oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

L-injezzjonijiet ta' Yeytuo huma disponibbli f'żewġ kitts differenti.

Il-kitt għall-injezzjoni bil-labar għall-ġbid fih:

- 2 kunjetti tal-ħġieg ċar, li kull wieħed fih 1.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-kunjetti huma ssiġillati b'għeluq elastomeriku tal-lastku butyl u siġill fuq kollox tal-aluminju b'għatu li jitneħħa b'daqqa ta' saba';
- 2 labriet għall-ġbid (18-gauge, 40 mm), 2 siringi li jintremew wara l-użu, u 2 labriet għall-injezzjoni sigura għall-injezzjoni taħt il-ġilda (22-gauge, 13 mm).

Il-kitt għall-injezzjoni bil-labar għall-ġbid sigur fih:

- 2 kunjetti tal-ħġieg ċar, li kull wieħed fih 1.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-kunjetti huma ssiġillati b'għeluq elastomeriku tal-lastku butyl u siġill fuq kollox tal-aluminju b'għatu li jitneħħa b'daqqa ta' saba';
- 2 labriet għall-ġbid sigur (18-gauge, 40 mm), 2 siringi li jintremew wara l-użu, u 2 labriet għall-injezzjoni sigura għall-injezzjoni taħt il-ġilda (22-gauge, 13 mm).

Il-Kitt għall-Injezzjoni bil-Labar għall-Ġbid fih labar għall-ġbid li jistgħu jiġu pprovduti bi protezzjoni għas-sigurtà jew mingħajrha. Il-preżenza jew in-nuqqas ta' protezzjoni għas-sigurtà ma jibdlux il-mod kif tiġi ppreparata l-injezzjoni ta' Yeytuo.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijigijiet lokali.

Uża teknika aseptika. Spezzjona s-soluzzjoni fil-kunjetti viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Yeytuo injezzjoni huwa soluzzjoni ta' lewn isfar għal kannella. Tużax Yeytuo injezzjoni jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha xi frak. Ladarba s-soluzzjoni tingħibed mill-kunjetti, l-injezzjonijiet taħt il-ġilda għandhom jingħataw malajr kemm jista' jkun.

Il-komponenti tal-kitt tal-injezzjoni huma għal użu ta' darba biss. Il-labra ta' 18-gauge hija għall-ġbid tal-mediċina biss. Għal doża shiħa huma meħtieġa żewġ injezzjonijiet ta' 1.5 mL.

L-istruzzjonijiet shah għall-użu u l-immaniġġar ta' Yeytuo injezzjoni huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif (ara Istruzzjonijiet dwar l-Użu).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Awwissu 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha lenacapavir sodium ekwivalenti għal 300 mg ta' lenacapavir.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' lewn beige, forma ta' kapsula, b'dimensjonijiet ta' 10 mm x 21 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda tal-pillola u "62L" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pillola ta' Yeytuo hija indikata flimkien ma' Prattiki sesswali aktar siguri għal profilassi qabel l-esponiment (PrEP, pre-exposure prophylaxis) biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 akkwistata sesswalment fl-adulti u fl-adolesxenti b'riskju akbar ta' infezzjoni bl-HIV-1, li jiżnu mill-inqas 35 kg għal:

- doża għolja tal-bidu mill-ħalq
- medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq

(ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yeytuo għandu jiġi preskritt minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġar tal-prevenzjoni tal-HIV.

L-individwi kollha jridu jiġu skrinjati għall-HIV-1 qabel ma jinbada lenacapavir u wkoll kif klinikament xieraq (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Test ikkombinat tal-antigen/antikorp kif ukoll test ibbażat fuq l-RNA tal-HIV għandhom ikunu negattivi. Huwa rakkomandat li min jippreskrivi jagħmel iż-żewġ testijiet, anki jekk ir-riżultat tat-test ibbażat fuq l-RNA tal-HIV isir disponibbli wara l-bidu ta' lenacapavir. Jekk ma tkunx disponibbli strateġija ta' ttestjar ikkombinat li tinkludi ż-żewġ testijiet, l-ittestjar għandu jsegwi l-linji gwida lokali.

Qabel ma jinbada Yeytuo, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jidentifikaw individwi li għalihom hija xierqa l-iskeda ta' dożaġġ ta' injezzjoni meħtieġa tal-bidu u ta' tkompli kull 6 xhur, u għandhom jgħarrfu lill-individwi dwar l-importanza li jimxu mal-visti skedati għad-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

L-iskeda ta' dożaġġ fl-adulti u fl-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg tikkonsisti minn dożaġġ meħtieġ tal-bidu (injezzjonijiet taħt il-ġilda u pilloli orali) (Tabella 1), segwit minn dożaġġ ta' tkompli darba kull 6 xhur (injezzjonijiet taħt il-ġilda).

Bidu

Fil-Jum 1, id-doża meħtieġa hija ta' 927 mg ta' lenacapavir mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda u 600 mg mehuda mill-ħalq. Fil-Jum 2, id-doża meħtieġa hija ta' 600 mg mehuda mill-ħalq.

Tabella 1: Skeda ta' dożaġġ għall-bidu ta' lenacapavir

Żmien	Doża ta' lenacapavir: Bidu^a
Jum 1	927 mg bħala injezzjoni taħt il-ġilda (2 x 1.5 mL injezzjonijiet ^b) 600 mg mill-ħalq (2 x 300 mg pilloli)
Jum 2	600 mg mill-ħalq (2 x 300 mg pilloli)

a Hija meħtieġa l-iskeda kompluta ta' dożaġġ tal-bidu, li tikkonsisti minn injezzjonijiet taħt il-ġilda u pilloli orali; l-effikaċja ta' lenacapavir għet determinata biss b'din l-iskeda ta' dożaġġ.

b Żewġ injezzjonijiet, bit-tieni injezzjoni mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod mill-ewwel injezzjoni (ara Metodu ta' kif għandu jingħata fl-SmPC ta' Yeytuo soluzzjoni għall-injezzjoni).

Doża tal-bidu maqbuża

Jekk tinqabeż id-doża tal-bidu mill-ħalq tal-Jum 1 jew tal-Jum 2 (600 mg), din għandha tittieħed malajr kemm jista' jkun. Id-doži tal-Jum 1 u tal-Jum 2 m'għandhomx jittieħdu fl-istess ġurnata.

Injezzjonijiet ittardjati mistennija

Wagt id-dożaġġ ta' tkompli, jekk l-injezzjoni skedata ta' 6 xhur hija mistennija li tiġi ttardjata b'aktar minn ġimagħtejn, il-pilloli ta' lenacapavir jistgħu jintużaw bħala medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq fuq bażi interim (għal perjodu sa 6 xhur jekk meħtieġ), sakemm jitkomplew l-injezzjonijiet. Medikazzjoni tranżitorja mill-ħalq għandha tinbeda fi żmien 26 sa 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni. L-iskeda ta' dożaġġ hija ta' 300 mg (pillola waħda) mehuda mill-ħalq darba kull 7 ijiem. Kompli d-dożaġġ bl-injezzjoni ta' tkompli fi żmien 7 ijiem wara l-aħħar doża orali.

Rimettar

Jekk l-individwu jirremetti fi żmien 3 sigħat minn xhin jieħu doża orali ta' lenacapavir, għandha tittieħed doża orali oħra. Jekk l-individwu jirremetti aktar minn 3 sigħat wara li jieħu doża orali ta' lenacapavir m'hemmx għalfejn jieħu doża orali oħra ta' lenacapavir, u għandu jitkompla l-kors ta' dożaġġ skedat.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir għall-individwi anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' lenacapavir f'individwi b'età minn 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir f'individwi b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl, creatinine clearance] ≥ 15 mL/min). Lenacapavir ma ġiex studjat f'individwi b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl < 15 mL/min jew fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi) (ara sezzjoni 5.2), għalhekk lenacapavir għandu jintuża b'kawtela f'dawn l-individwi.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir f'individwi b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A jew B). Lenacapavir ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2), għalhekk lenacapavir għandu jintuża b'kawtela f'dawn l-individwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenacapavir fit-tfal u l-adolesxenti li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx determinati. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Il-pilloli ta' lenacapavir għandhom jittieħdu mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad, jew tiġi mfarrka, peress li l-effetti fuq l-assorbiment ta' lenacapavir ma ġewx studjati. Għall-individwi li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiħa, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittieħdu waħda wara l-oħra, biex jiġi żgurat li d-doża shiħa tittieħed immedjatement.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Użu f'individwi bi stat mhux magħruf tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.4).

Għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1, bħal:

- antimikobatterjali: rifampicin
- mediċini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenytoin
- prodotti li ġejjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

(ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Strategija ta' prevenzjoni

Yeytuo għandu jintuża biss biex jipprevjeni infezzjoni bl-HIV-1 f'individwi kkonfermati bħala negattivi għall-HIV. L-istat negattiv għall-HIV-1 għandu jiġi kkonfermat qabel ma jinbeda lenacapavir, u wkoll kif klinikament xieraq f'individwi li jkunu qed jirċievu lenacapavir.

Jekk ikun hemm suspett ta' esponimenti riċenti (< xahar) għall-HIV-1 jew ikun hemm sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni akuta tal-HIV-1, l-istat tal-HIV-1 għandu jerġa' jiġi kkonfermat.

Yeytuo għandu jintuża biex jipprevjeni infezzjoni bl-HIV-1 bħala parti minn strategija biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet trażmessi sesswalment (STIs, sexually transmitted infections). Għandhom jiġu identifikati individwi li għalihom hija xierqa l-iskeda ta' dożaġġ ta' injezzjoni meħtieġa tal-bidu u ta' tkompli kull 6 xhur. Jekk ma tiġix segwita l-iskeda ta' dożaġġ meħtieġ tal-bidu u ta' tkompli (ara sezzjoni 4.2), dan jista' jwassal għal infezzjoni bl-HIV-1. L-individwi għandhom jingħataw parir u appoġġ dwar kif jimxu mal-iskeda tal-ghoti ta' lenacapavir, dwar l-użu ta' miżuri oħra biex jipprevjenu STIs, u dwar l-importanza tal-ittestjar għall-HIV-1 u għal STIs oħra.

Il-konċentrazzjonijiet medji ta' lenacapavir fil-plażma assoċjati ma' attività antivirali sinifikanti ntlahqu sal-Jum 2 tad-dożaġġ meħtieġ tal-bidu u nżammu matul l-intervall fid-dożaġġ ta' 26 ġimgħa (ara sezzjoni 5.2). Iż-żmien eżatt mill-bidu ta' lenacapavir għal HIV-1 PrEP sal-protezzjoni massima kontra l-infezzjoni tal-HIV-1 mhuwiex magħruf.

Riskju ta' Reżistenza

Lenacapavir jista' ma jkunx dejjem effettiv biex jipprevjeni infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 5.1). Hemm riskju li tiġi żviluppata reżistenza għal lenacapavir jekk individwu jakkwista l-HIV-1 qabel jew meta jkun qed jirċievi Yeytuo, jew wara li jitwaqqaf Yeytuo. Biex jiġi minimizzat dan ir-riskju, huwa essenzjali li jiġi kkonfermat stat negattiv għall-HIV-1 qabel kull injezzjoni sussegwenti, u anki kif klinikament xieraq. Yeytuo waħdu ma jikkostitwixxi kors komplut għat-trattament tal-HIV-1 u tfaccaw mutazzjonijiet f'xi individwi b'infezzjoni mhux osservata tal-HIV-1 li kienu qed jieħdu Yeytuo biss. L-individwi li jiġi kkonfermat li għandhom l-HIV-1 iridu jibdew kors ta' trattament komplut tal-HIV-1 immedjatement biex jitnaqqas ir-riskju li jiżviluppaw reżistenza.

L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħrajn

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 flimkien (jiġifieri t-3 mogħdijiet kollha) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' lenacapavir

Lenacapavir huwa substrat ta' CYP3A, P-gp u UGT1A1. Indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma, li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effettività ta' lenacapavir. L-ghoti ta' lenacapavir flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A, P-gp, and UGT1A1 huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma. L-ghoti ta' lenacapavir flimkien ma' indutturi moderati ta' CYP3A u P-gp mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 flimkien (jiġifieri t-3 mogħdijiet kollha) jistgħu jżidu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma, għalhekk l-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 waħedhom jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 u P-gp flimkien ma' jwasslux għal żieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' lenacapavir.

Effett ta' lenacapavir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Lenacapavir huwa inibitur moderat ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp. Hija rakkomandata kawtela jekk lenacapavir jingħata flimkien ma' substrat sensitiv ta' CYP3A u/jew P-gp b'indici terapewtiku dejjaq. Lenacapavir mhuwiex inibitur klinikament sinifikanti ta' BCRP u ma jinibix OATP.

Id-data klinika dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra għal lenacapavir bħala s-sustanza affettwata hija mill-istudji b'lenacapavir orali. Data klinika dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra għal lenacapavir taħt il-ġilda mhix disponibbli.

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn Yeytuo u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' lenacapavir
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg darba kuljum) (induttur qawwi ta' CYP3A, u induttur ta' P-gp u UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' lenacapavir
Rifabutin Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' rifabutin jew rifapentine jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJET		
Carbamazepine Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine Phenobarbital	L-ghoti ta' carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin flimkien ma' lenacapavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Għandhom jiġu kkunsidrati mediċini alternattivi kontra l-konvulżjonijiet.
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEJ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' St. John's wort jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir fil-plażma.	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A, u inibitur ta' UGT1A1 u P-gp.)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	L-ghoti flimkien ta' lenacapavir u inibituri qawwi ta' CYP3A, P-gp, u UGT1A1 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg darba kuljum) (induttur moderat ta' CYP3A u induuttur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg darba kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A, u inibitur u induuttur ta' P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir alafenamide ^{c,e} (25 mg) (substrat ta' P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' tenofovir alafenamide.
DERIVATTIVI TA' ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	Hija meħtieġa kawtela meta dihydroergotamine jew ergotamine, jingħataw flimkien ma' lenacapavir.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' lenacapavir
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' inibituri ta' PDE-5 tista' tiżdied meta jinghataw flimkien ma' lenacapavir.	L-użu ta' inibituri ta' PDE-5 għal pressjoni arterjali għolja fil-pulmun: L-ghoti flimkien ma' tadalafil mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' inibituri ta' PDE-5 għal disfunzjoni erettili: Sildenafil: Hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 25 mg. Vardenafil: Mhux aktar minn 5 mg f'perjodu ta' 24 siegħa. Tadalafil: - Għall-użu kif meħtiegħ: mhux aktar minn 10 mg kull 72 siegħa - Għall-użu ta' darba kuljum: id-doża m'għandhiex taqbeż 2.5 mg
KORTIKOSTEROJDI (sistemiċi)		
Dexamethasone Hydrocortisone/cortisone	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosteroidi jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' lenacapavir. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lenacapavir jistgħu jonqsu meta jinghata flimkien ma' dexamethasone sistemiku.	L-ghoti ta' lenacapavir flimkien ma' kortikosteroidi li l-esponimenti tagħhom jiżdiedu b'mod sinifikanti minn inibituri ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju tas-sindrome ta' Cushing u s-soppressjoni adrenali. Ibda bl-inqas doża tal-bidu u ttitra b'attenzjoni waqt li timmonitorja s-sigurtà. Hija meħtiegħa kawtela meta dexamethasone sistemiku jinghata flimkien ma' lenacapavir, b'mod partikolari għal użu fit-tul. Għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi alternattivi.
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
Lovastatin Simvastatin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' lenacapavir.	Ibda lovastatin u simvastatin bl-inqas doża tal-bidu u ttitra b'attenzjoni waqt li timmonitorja s-sigurtà (eż. mijopatija).
Atorvastatin		Mhu meħtiegħ l-ebda aġġustament fid-doża ta' atorvastatin.
Pitavastatin ^{c,c} (doża waħda ta' 2 mg; flimkien jew 3 ijiem wara lenacapavir) (substrat ta' OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhu meħtiegħ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pitavastatin u rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{c,c} (doża waħda ta' 5 mg) (substrat ta' BCRP u OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
SUSTANZI KONTRA L-ARRITMIJA		
Digoxin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' digoxin tista' tiżdied meta jinghata flimkien ma' lenacapavir.	Hija meħtiegħa kawtela u huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' lenacapavir
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam ^{c,c} (doża waħda ta' 2.5 mg; mill-ħalq; għoti flimkien) (substrat ta' CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Hija meħtieġa kawtela meta midazolam jew triazolam, jingħataw flimkien ma' lenacapavir.
Midazolam ^{c,c} (doża waħda ta' 2.5 mg; mill-ħalq; ġurnata waħda wara lenacapavir) (substrat ta' CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' triazolam tista' tiżdied meta jingħata flimkien ma' lenacapavir.	
SUSTANZI KONTRA L-KOAGULAZZJONI TAD-DEMM		
Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li Jahdmu b'Mod Dirett (DOACs, Direct Oral Anticoagulants) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' DOAC tista' tiżdied meta tingħata flimkien ma' lenacapavir.	Minhabba riskju potenzjali ta' fsada, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' DOAC. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tad-DOAC għal aktar informazzjoni dwar l-użu flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A u/jew inibituri ta' P-gp.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole ^{a,b,h} (400 mg darbtejn kuljum/200 mg darbtejn kuljum) (inibitur qawwi ta' CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lenacapavir.
Itraconazole Ketoconazole	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lenacapavir tista' tiżdied meta jingħata flimkien ma' itraconazole jew ketoconazole.	
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H2		
Famotidine ^{a,b} (40 mg darba kuljum, sagħtejn qabel lenacapavir)	Famotidine: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' famotidine.
KONTRAĊETTIVI ORALI JEW LI JAHDMU FIT-TUL		
Kontraċettivi li jahdmu fit-tul: Medroxyprogesterone acetate Etonogestrel Norethisterone enanthate	Id-data osservata ma tindikax bidliet klinikament rilevanti fl-esponiment ta' kontraċettivi li jahdmu fit-tul.	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali jew li jahdmu fit-tul.
Kontraċettivi orali: Ethinylestradiol Progestins	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kontraċettivi orali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-konċentrazzjonijiet. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' lenacapavir
ORMONI LI JAFFERMAW IS-SESS TAL-PERSUNA (femminizzazzjoni jew maskilizzazzjoni)		
Estradiol Testosterone	Id- <i>data</i> osservata ma tindikax bidliet klinikament rilevanti fl-esponiment ta' estradiol u testosterone.	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' dawn l-ormoni li jaffermaw is-sess tal-persuna.
Sustanzi kontra l-androgens Progestogen	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiġdiedu meta jingħataw flimkien ma' lenacapavir.	

- a Fuq stonku vojta.
- b Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża waħda ta' lenacapavir 300 mg mogħtija mill-halq.
- c Wara l-ikel.
- d Dawn il-prodotti mediċinali antiretrovirali huma sustanzi dijanjostiċi għall-enzimi/ghat-trasportaturi msemmija u m'għandhomx jingħataw flimkien ma' lenacapavir għal PrEP.
- e Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża waħda ta' lenacapavir 600 mg wara kors ta' doża għolja ta' 600 mg darbtejn kuljum għal jumejn, dozi singoli ta' lenacapavir 600 mg ingħataw mill-halq ma' kull prodott mediċinali mogħti flimkien.
- f Tenofovir alafenamide jiġi mibdul f' tenofovir *in vivo*.
- g Il-metabolit attiv ewlieni ta' midazolam.
- h Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' doża għolja ta' voriconazole 400 mg darbtejn kuljum għal jum wieħed, segwita minn doża ta' manteniment ta' 200 mg darbtejn kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Individwi li jistgħu joħorġu tqal

Jekk persuna qed tippjana biex toħroġ tqila, għandhom jiġu diskussi l-benefiċċji u r-riskji tal-bidu jew it-tkomplija ta' Yeytuo waqt it-tqala.

Tqala

Hemm *data* limitata (130 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' lenacapavir f'nisa tqal. Ir-rati ta' riżultati avversi tat-tqala fil-partecipanti li rċewew Yeytuo kienu simili għar-rati ġenerali rrappurtati.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċifug is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Yeytuo jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jegħleb ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Lenacapavir huwa preżenti fil-halib tas-sider tal-bniedem. Lenacapavir ġie osservat f'livelli baxxi fi trabi li kienu qed jiġu mreddgħin minn individwi li ħarġu tqal waqt li kienu qed jirċievu Yeytuo (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' lenacapavir fi trabi tat-twelid/trabi żgħar.

Yeytuo jista' jiġi kkunsidrat waqt it-treddigh jekk il-benefiċċju mistenni jegħleb ir-riskju potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' lenacapavir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fil-bniedem. Studji f'annimali ma jindikaw l-ebda effett ta' lenacapavir fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Yeytuo huwa mistenni li ma jkollu l-ebda effett jew li ftit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ma giet identifikata l-ebda reazzjoni avversa għal lenacapavir meħud mill-halq fl-adulti jew fl-adolesxenti f'PURPOSE 1 u PURPOSE 2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, l-individwu jrid jiġi mmonitorjat għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Yeytuo jikkonsisti f'miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-individwu. Peress li lenacapavir jintrabat ħafna mal-proteini, huwa improbabbli li jitneħħa b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AX31

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lenacapavir huwa inibitur selettiv, ta' diversi stadji tal-funzjoni tal-kapsid (il-qoxra ta' barra tal-virus) tal-HIV-1 li jintrabat direttament mal-interfaċċa bejn is-subunitajiet tal-proteini tal-kapsid (CA, capsid). Lenacapavir jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV-1 billi jinterferixxi ma' passi multipli u essenzjali taċ-ċiklu tal-ħajja tal-virus, inkluż it-tehid fin-nukleu tad-DNA provirali tal-HIV-1 medjat mill-kapsid (billi jimblokka l-proteini tal-importazzjoni nukleari milli jintrabtu mal-kapsid), l-assemblaġġ u r-reħa tal-virus (billi jinterferixxi mal-funzjonament ta' Gag/Gag-Pol, u b'hekk inaqqas il-produzzjoni ta' subunitajiet ta' CA), u l-formazzjoni tal-qalba tal-kapsid (billi jfikkil ir-rata ta' assoċjazzjoni tas-subunità tal-kapsid, li jwassal għal kapsids malformati).

Attività antivirali u selettività *in vitro*

L-attività antivirali ta' lenacapavir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi tal-HIV-1 giet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji, u limfociti T CD4+. Il-valuri tal-EC₅₀ u tas-selettività (CC₅₀/EC₅₀) varjaw minn 30 sa 190 pM u minn 140 000 sa >1 670 000, rispettivament, għall-virus tal-HIV-1 li jinsab fin-natura (WT, wild-type). L-EC₉₅ aġġustata għall-proteini għal lenacapavir kienet ta' 4 nM (3.87 ng f'kull mL) fir-razza ta' ċelluli T MT-4 għall-virus tal-HIV-1 li jinsab fin-natura.

Lenacapavir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha tal-HIV-1 (M, N, O), inklużi s-sottotipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir kien 15 sa 25 darba inqas attiv kontra iżolati tal-HIV-2 meta mqabbel mal-HIV-1.

Reżistenza

Fil-koltura taċ-ċelluli

Varjanti tal-HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal lenacapavir ġew magħżula fil-koltura taċ-ċelluli. Selezzjonijiet ta' reżistenza *in vitro* b'lenacapavir identifikaw 7 mutazzjonijiet f'CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, u T107N waħedhom jew f'kombinazzjoni doppja. Is-suxxettibilità fenotipika għal lenacapavir tnaqqset b'4 darbiet sa >3 226 darba, meta mqabbel mal-virus WT.

Fil-provi kliniċi

Kien hemm 2 infezzjonijiet inċidentali (infezzjonijiet li sehhew wara li nbeda lenacapavir għal HIV-1 PrEP) fost il-partecipanti fil-grupp ta' lenacapavir tal-prova PURPOSE 1. Iż-żewġ infezzjonijiet sehhew wara ż-żmien tal-analiżi primarja. Ġenotipar tal-virus f'wiehed mill-partecipanti ma wera l-ebda sostituzzjoni fil-kapsid assoċjata ma' reżistenza għal lenacapavir. It-tieni partecipant kellu ammonti virali li kienu wisq baxxi għall-ġenotipar.

Kien hemm 3 infezzjonijiet inċidentali fost il-partecipanti fil-grupp ta' lenacapavir tal-prova PURPOSE 2. Waħda mill-infezzjonijiet seħhet wara ż-żmien tal-analiżi primarja. Ġew osservati sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lenacapavir f'viruses mit-3 partecipanti, 2 b'N74D, u wiehed bi Q67H/K70R.

Reżistenza inkroċjata

L-attività antivirali *in vitro* ta' lenacapavir ġiet iddeterminata kontra spettru wiesa' ta' mutanti tal-HIV-1 immirati lejn is-sit u iżolati tal-HIV-1 idderivati mill-pazjenti b'reżistenza għall-4 klassijiet ewlenin ta' sustanzi antiretrovirali (NRTIs, NNRTIs, INSTIs u PIs; n = 58), kif ukoll għal viruses reżistenti għall-inibituri tal-maturazzjoni (n = 32), u għal viruses reżistenti għall-klassi ta' inibituri tad-dhul (EI, entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc, u enfuvirtide; n = 42). Din id-data indikat li lenacapavir baqa' kompletament attiv kontra l-varjanti kollha li ġew ittestjati, u b'hekk wera profil ta' reżistenza li ma jikkoincidix. Barra minn hekk, l-attività antivirali ta' lenacapavir f'iżolati ta' pazjenti ma kinitx affettwata mill-preżenza ta' polimorfizmi Gag li jseħhu b'mod naturali.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Fi studju komplut tal-QT/QTc b'disinn parallel, lenacapavir ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-intervall QTcF. F'esponimenti supratherapewtiċi ta' lenacapavir (16-il darba oghla mill-esponimenti terapewtiċi ta' lenacapavir), iż-żieda medja mbassra (in-naħa ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90%) fl-intervall QTcF kienet ta' 2.6 (4.8) msec, u ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni (p = 0.36) bejn il-konċentrazzjonijiet ta' lenacapavir osservati fil-plażma u l-bidla fil-QTcF.

Data klinika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenacapavir fil-prevenzjoni ta' infezzjoni tal-HIV-1 ġew evalwati f'żewġ provi randomised, double-blind, ikkontrollati b'sustanza attiva u multinazzjonali (PURPOSE 1 u PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Dan l-istudju twettaq f'nisa ċisġeneri sesswalment attivi. Il-partecipanti ġew randomised biex jirċievu lenacapavir skont l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata (ara Tabella 1, sezzjoni 4.2 fl-SmPC ta' Yeytuo soluzzjoni għall-injezzjoni; n = 2 134), emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) darba kuljum (n = 2 136), jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) darba kuljum (n = 1 068) fi proporzjon ta' 2:2:1.

L-età medjana tal-partecipanti kienet ta' 21 sena (firxa, 16-26); u 99.9% kienu Suwed. Il-karatteristiċi fil-linja bażi fil-partecipanti randomised kienu simili għal dawg tal-popolazzjoni skrinjata.

L-effikaċja ta' lenacapavir ġiet determinata billi l-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' lenacapavir tqabblat mal-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' FTC/TDF. Infezzjonijiet inċidentali tal-HIV-1 ma ġew osservati fl-ebda (0%) partecipant fil-grupp ta' lenacapavir meta mqabbla ma' 16-il (1.5%) partecipant

fil-grupp ta' FTC/TDF. Lenacapavir wera superjorità bi tnaqqis ta' 100% fir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 meta mqabbel ma' FTC/TDF (Tabella 3).

Tabella 3: Riżultati Globali ta' Infezzjoni tal-HIV-1 f'PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)
Snin ta' persuna	1 939	949	-
Infezzjonijiet tal-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' persuna)	0 (0.00)	16 (1.69)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0.000 (0.000, 0.101) p < 0.0001

CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza)

PURPOSE 2

Dan l-istudju twettaq f'irġiel ċisġeneri, nisa transġeneri, irġiel transġeneri, u individwi ta' ġeneru mhux binarju attivi sesswalment. Il-parteċipanti ġew randomised biex jirċievu lenacapavir skont l-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata (ara Tabella 1, sezzjoni 4.2 fl-SmPC ta' Yeytuo soluzzjoni għall-injezzjoni; n = 2 179) jew FTC/TDF darba kuljum (n = 1 086) fi proporzjon ta' 2:1.

L-età medjana tal-parteċipanti kienet ta' 29 sena (firxa, 17-74); 33% kienu Bojod; 27% kienu Suwed, 13% kienu Asjatiċi; 63% kienu Ispaniċi/mill-Amerka Latina; 22% kienu jidentifikaw ruhhom bħala ta' ġeneru divers (nisa transġeneri, irġiel transġeneri, u persuni ta' ġeneru mhux binarju); u 1% kellhom aktar minn 65 sena. Il-karatteristiċi fil-linja bażi fil-parteċipanti randomised kienu simili għal daww tal-popolazzjoni skrinjata.

L-effikaċja ta' lenacapavir ġiet determinata billi l-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' lenacapavir tqabblat mal-inċidenza tal-HIV-1 fil-grupp ta' FTC/TDF. Infezzjonijiet inċidentali tal-HIV-1 ġew osservati f'2 (0.1%) parteċipanti fil-grupp ta' lenacapavir meta mqabbla ma' 9 (0.8%) parteċipanti fil-grupp ta' FTC/TDF. Lenacapavir wera superjorità bi tnaqqis ta' 89% meta mqabbel ma' FTC/TDF (Tabella 4). L-infezzjonijiet tal-HIV-1 fiż-żewġ parteċipanti li kienu qed jirċievu lenacapavir kienu ddijanostikati bl-użu ta' ttestjar serologiku standard għall-HIV.

Tabella 4: Riżultati Globali tal-Infezzjoni tal-HIV-1 f'PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)
Snin ta' persuna	1 938	967	-
Infezzjonijiet tal-HIV-1 (rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' persuna)	2 (0.1)	9 (0.93)	Lenacapavir/ FTC/TDF: 0.111 (0.024, 0.513) p = 0.00245

CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi lenacapavir f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Għoti taħt il-ġilda

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' lenacapavir wara għoti taħt il-ġilda kienet ta' 91% abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Lenacapavir mogħti taħt il-ġilda jifforma depożitu tal-mediċina fejn lenacapavir jintreha bil-mod mis-sit tal-għoti, bil-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħħu 84 jum wara d-doża.

Għoti orali

Lenacapavir jiġi assorbit wara għoti mill-ħalq bil-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħħu madwar 4 sigħat wara l-għoti ta' lenacapavir. Il-bijodisponibilità assoluta wara għoti mill-ħalq ta' lenacapavir hija baxxa abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (madwar 4 sa 7%). Lenacapavir huwa substrat ta' P-gp.

L-AUC, is- C_{max} u t- T_{max} ta' lenacapavir kienu komparabbli wara l-għoti ta' ikla b'ammont baxx ta' xaħam (~400 kcal, 25% xaħam) jew b'ammont għoli ta' xaħam (~1 000 kcal, 50% xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet saġma. Lenacapavir orali jista' jingħata mingħajr ma jitqies l-ikel.

Parametri farmakokinetiċi

L-istimi tal-parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda lil parteċipanti adulti u adolexxenti (li jiżnu mill-inqas 35 kg) huma pprovduti fit-Tabella 5. Esponimenti simili jinkisbu meta lenacapavir jingħata taħt il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa.

Tabella 5: Il-parametri farmakokinetiċi ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda lill-partiċipanti adulti u adolexxenti li kienu qed jirċievu Yeytuo

Medja tal-Parametru (%CV) ^{a,b}	Jum 1 sal-aħħar ta' Ġimgha 26	Stat Fiss
AUC _{tau} (siegħa•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 = Coefficient of Variation (Koeffiċjent ta' Varjazzjoni)

a Esponimenti simulati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni.

b Il-konċentrazzjonijiet medji ta' lenacapavir fil-plażma laħqu kwożjent inibitorju 4 (IQ4, inhibitory quotient 4; 4 darbiet aktar mill-konċentrazzjoni effettiva ta' 95% aġġustata għall-proteina *in vitro*) assoċjat ma' attività antivirali sinifikanti sal-Jum 2 tad-dożaġġ meħtieġ tal-bidu u kienu miżmuma 'l fuq mill-IQ4 matul l-intervall fid-dożaġġ ta' 26 ġimgha.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' lenacapavir kien ta' 1 657 litru. Lenacapavir huwa marbut ħafna mal-proteini tal-plażma (99.8%).

Bijotrasformazzjoni

Wara doża waħda ġol-vini ta' lenacapavir radjutikkettat lil individwi f'saħħithom, 76% tar-radjuattività totali giet irkuprata mill-ippurgar u < 1% mill-awrina. Lenacapavir mhux mibdul kien il-parti predominanti fil-plażma (69%) u fl-ippurgar (33%). Il-metaboliżmu kellu rwol inqas fl-eliminazzjoni ta' lenacapavir. Lenacapavir ġie mmetabolizzat permezz ta' ossidazzjoni, N-dealkylation, idroġenazzjoni, idroliżi ta' amide, żieda ta' aċidu glukuroniku, konjugazzjoni ta' hexose, konjugazzjoni ta' pentose, u konjugazzjoni ta' glutathione; primarjament permezz ta' CYP3A u UGT1A1. L-ebda metabolit wieħed li jiċċirkola ma kien responsabbli għal > 10% tal-esponiment relatat mal-medicina tal-plażma.

Eliminazzjoni

Il-half-life medjana wara għoti mill-ħalq u taħt il-ġilda varjat minn 10 sa 12-il jum, u minn 8 sa 12-il ġimgha, rispettivament. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija sistemika ta' lenacapavir kienet ta' 3.4 L/siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' lenacapavir wara għoti mill-ħalq mhix lineari u hija inqas minn proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 50 sa 1 800 mg.

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' lenacapavir wara injezzjoni taħt il-ġilda (309 mg/mL) hija proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 309 sa 927 mg.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Età, sess, identità tal-ġeneru, razza, etniċità, u piż

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' data minn provi fuq l-adulti, inkluż numru limitat ta' parteċipanti anzjani ($n = 19$; ≥ 65 sa 78 sena), u l-adolesxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg ma identifikat l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment ta' lenacapavir minħabba l-età, is-sess assenjat fit-twelid, l-identità tal-ġeneru, ir-razza, l-etniċità, jew il-piż.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' lenacapavir giet evalwata fi prova ta' Fażi 1 iddedikata f'parteċipanti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B). L-esponimenti medji għal lenacapavir (totali u mhux marbuta) kienu 1.47 sa 2.84 darbiet u 2.61 sa 5.03 darbiet oghla għall-AUC_{inf} u s-C_{max}, rispettivament f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' parteċipanti b'funzjoni normali tal-fwied. Madankollu, din iż-żieda mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti abbażi tar-rispons għall-esponiment għal lenacapavir. Il-farmakokinetika ta' lenacapavir ma gietx studjata f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' lenacapavir giet evalwata fi studju ddedikat f'parteċipanti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina stmata ta' ≥ 15 u < 30 mL/minuta). L-esponimenti għal lenacapavir żdiedu (84% u 162% għall-AUC_{inf} u s-C_{max}, rispettivament) f'parteċipanti b'indeboliment sever tal-kliwi meta mqabbla ma' parteċipanti b'funzjoni normali tal-kliwi; madankollu, iż-żieda ma kinitx ikkunsidrata klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' lenacapavir ma gietx studjata f'individwi b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju, inklużi dawk fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2). Peress li lenacapavir huwa madwar 99.8% marbut mal-proteini, id-dijalisi mhix mistennija li tbiddel l-esponimenti ta' lenacapavir.

Tqala

Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment għal lenacapavir waqt it-tqala u wara l-ħlas meta mqabbla mal-esponimenti għal lenacapavir f'parteċipanti mhux tqal.

Treddiġh

Il-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) ta' lenacapavir fil-proporzjon ta' ħalib tas-sider tal-bniedem għall-plażma tal-omm fil-parteċipanti ($n = 102$ pari korrispondenti) li rċevew Yeytuo kienet ta' 0.52 (0.38, 0.77). Il-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) fil-plażma tat-trabi ($n = 98$) kienet ta' 1.63 ng/mL (0.87, 2.85) meta mqabbla mal-konċentrazzjoni medjana (Q1, Q3) fil-plażma tal-omm korrispondenti ($n = 96$) ta' 65.65 ng/mL (46.00, 91.10). Il-proporzjon medjan (Q1, Q3) ta' lenacapavir fil-plażma tat-tarbija meta mqabbla mal-plażma tal-omm fit-trabi ($n = 98$ par korrispondenti) li kienu qed jiġu mreddgħin minn parteċipanti li kienu qed jirċievu Yeytuo kien ta' 0.02 (0.01, 0.05).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Lenacapavir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'assaggi konvenzjonali ta' ġenotossicità.

Lenacapavir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġeniċi rasH2 b'dożi sa 300 mg/kg/doża darba kull 13-il ġimgħa, li wasslu għal esponimenti ta' madwar 88 darba l-esponiment fil-bnedmin bid-doża rakkomandata għall-bniedem (RHD, recommended human dose).

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, kien hemm sarkomi primarji taht il-ġilda kkaġunati mit-trattament b'lenacapavir assoċjati ma' fibrozi u ma' infjammazzjoni preżenti fis-siti tal-injezzjoni fl-annimali li ngħataw 927 mg/kg/doża darba kull 13-il ġimgħa. 11/110 annimali kellhom sarkomi bid-doża għolja, fejn kull annimal kellu sa 16-il sit tal-injezzjoni – li jikkorrispondu għal incidenza ta' <1% tas-siti totali tal-injezzjoni fl-annimali bid-doża għolja. Huwa diffiċli li jiġu ddeterminati l-koncentrazzjonijiet tal-medicina fis-siti ta' depożitu tal-injezzjoni iżda b'mod sistemiku, id-927 mg/kg/doża jikkorrispondu għal 44 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Fil-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, no-observed-adverse-effect level), id-309 mg/kg/doża jikkorrispondu għal 25 darba l-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Il-firien huma suxxettibbli għall-formazzjoni ta' sarkoma fis-siti tal-injezzjoni taht il-ġilda, iżda rilevanza klinika ma tistax tiġi eskluża meta jitqies iż-żmien twil tad-depożitu tal-medicina fil-bniedem. Ma kienx hemm neoplażmi assoċjati mal-esponiment sistemiku għal lenacapavir fi kwalunkwe doża.

Fi frieħ minn ommijiet firien u fniek ittrattati b'lenacapavir waqt it-tqala, ma kien hemm l-ebda effett tossikologikament sinifikanti fuq l-iskopijiet finali tal-iżvilupp.

Fil-firien, il-fertilità maskili u femminili ma kinitx affettwata b'esponimenti għal lenacapavir sa 9 (fl-irġiel) u 6 (fin-nisa) darbiet aktar mill-esponiment fil-bniedem bl-RHD. Fil-firien u l-fniek, l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu ma kienx affettwat b'esponimenti sa 20 u 159 darba l-esponiment fil-bniedem, rispettivament, bl-RHD. Fil-firien, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kienx affettwat b'esponimenti sa 6 darbiet l-esponiment fil-bniedem bl-RHD.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Copovidone
Magnesium stearate (E572)
Poloxamer

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide iswed (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Yeytuo pilloli huma ppakkjati fi flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) abjad li fih kolja tal-polyester u dessikant tal-ġell tas-silika. Kull flixkun huwa magħluq bl-użu ta' għatu bil-kamin tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal b'fil kontinwu abjad li għandu kisja tal-fojl tal-aluminju ssiġillata b'induzzjoni. Daqs tal-pakkett ta' 4 pilloli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1976/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Awwissu 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊJI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
lenacapavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett b'doża waħda fih lenacapavir sodium ekwivalenti għal 463.5 mg ta' lenacapavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll macrogol (E1521) u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 kunjetti b'doża waħda

2 labriet għall-ġbid

2 siringi

2 labriet għall-injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għall-użu taħt il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1976/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT (SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
lenacapavir
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARD B'ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU GHALL-PROFESSJONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA BISS (SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
lenacapavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

463.5 mg/1.5 mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Biss
ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

KUNJETT x2



SIRINGA x2



LABRA GHALL-ĠBID ta' 18G, 40 mm x2



LABRA GHALL-INJEZZJONI ta' 22 G, 13 mm x2



NOTA: il-komponenti kollha huma għal użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

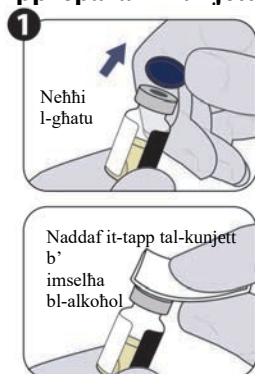
ATTENZJONI!

- **ŻEWĠ injezzjonijiet ta' 1.5 mL** huma meħtieġa biex titlesta d-doża
- Il-labra ta' 18G hija **għall-ġbid tal-mediċina biss**

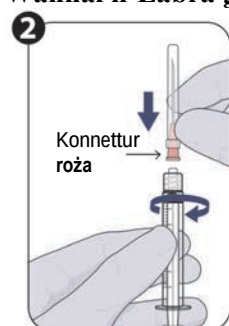
Kun żgur li:

- Il-kunjett u s-siringa ppreparata fihom **soluzzjoni ta' lewn isfar għal kannella mingħajr frak**
- Il-kontenut **m'għandux hsara**
- Il-prodott **mhuwiex skadut**

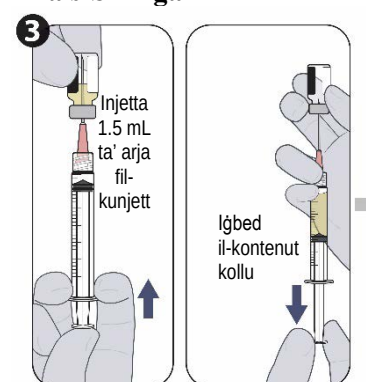
Ipprepara l-Kunjett



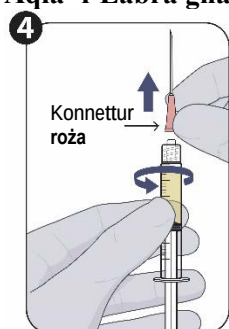
Wahhal il-Labra għall-Ġbid ta' 18G mas-Siringa



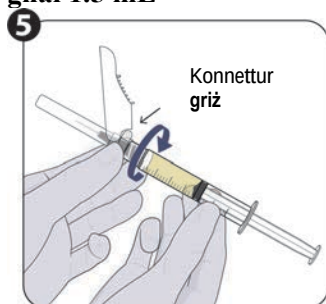
Imla s-Siringa



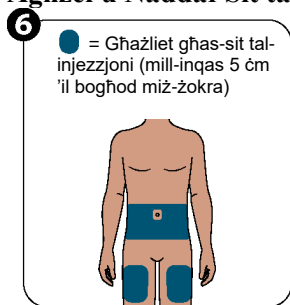
Aqla' l-Labra għall-Ġbid ta' 18G minn mas-Siringa



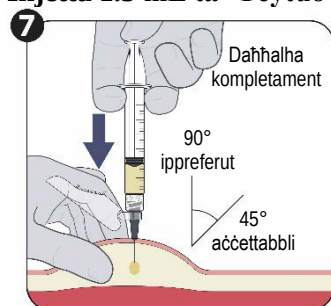
Wahhal il-Labra għall-Injezzjoni ta' 22 G mas-Siringa, Nehhi l-Bżieġaq tal-Arja, u Pprajmja għal 1.5 mL



Aghżel u Naddaf Sit tal-Injezzjoni



Injetta 1.5 mL ta' Yeytuo Taht il-Ġilda



Agħti t-Tieni Injezzjoni



TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA (PILLOLA MIKSIJA B'RITA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 300 mg pilloli miksija b'rita
lenacapavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha lenacapavir sodium ekwivalenti għal 300 mg ta' lenacapavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

4 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1976/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yeytuo [Kartuna biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż [Kartuna biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN
[Kartuna biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
lenacapavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett b'doża waħda fih lenacapavir sodium ekwivalenti għal 463.5 mg ta' lenacapavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll macrogol (E1521) u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 kunjetti b'doża waħda

2 labriet għall-ġbid

2 siringi

2 labriet għall-injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għall-użu taħt il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1976/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARD B'ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU GHALL-PROFESSJONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA BISS (SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
lenacapavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

463.5 mg/1.5 mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

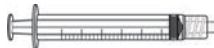
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Biss
ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

KUNJETT x2



SIRINGA x2



LABRA GHALL-ĠBID ta' 18G, 40 mm x2



LABRA GHALL-INJEZZJONI ta' 22 G, 13 mm x2



NOTA: il-komponenti kollha huma għal użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

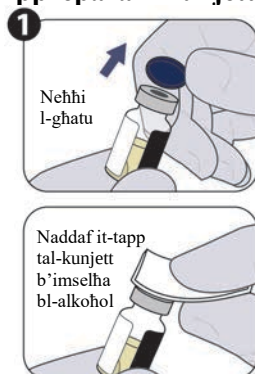
ATTENZJONI!

- **ŻEWĠ** injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 1.5 mL huma meħtieġa biex titlesta d-doża
- Il-labra ta' 18G hija għall-ġbid tal-mediċina biss

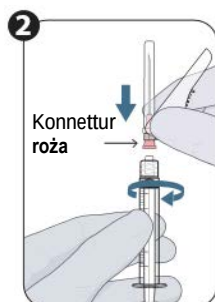
Kun żgur li:

- Il-kunnett u s-siringa ppreparata fihom **soluzzjoni ta' lewn isfar għal kannella mingħajr frak**
- Il-kontenut **m'għandux** hsara
- Il-prodott **mhuwiex** skadut

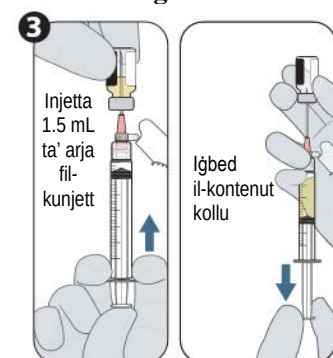
Ipprepara l-Kunjett



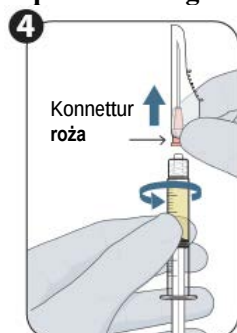
Wahhal il-Labra għall-Ġbid ta' 18G mas-Siringa



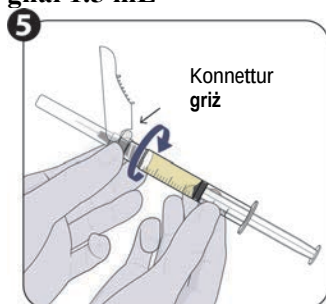
Imla s-Siringa



Aqla' l-Labra għall-Ġbid ta' 18G minn mas-Siringa



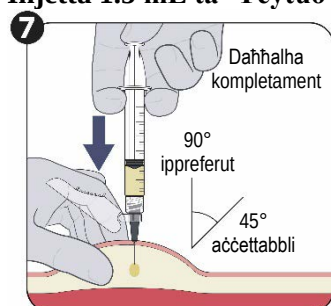
Wahhal il-Labra għall-Injezzjoni ta' 22 G mas-Siringa, Nehhi l-Bżieġaq tal-Arja, u Pprajmja għal 1.5 mL



Aghżel u Naddaf Sit tal-Injezzjoni



Injetta 1.5 mL ta' Yeytuo Taht il-Ġilda



Agħti t-Tieni Injezzjoni



B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni lenacapavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yeytuo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Yeytuo
3. Kif jingħata Yeytuo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Yeytuo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Yeytuo u għalxiex jintuża

Yeytuo fih is-sustanza attiva lenacapavir. Din hija medicina antiretrovirali li taħdem fit-tul magħrufa bħala inibitur tal-kapsid. Lenacapavir, is-sustanza attiva f'Yeytuo, jehel mal-proteini tas-saff ta' barra tal-virus tal-HIV-1, u jfixkel il-ħila tiegħu li jimmultiplika u jinfirex.

Yeytuo jintuża biex jgħin **jipprevjeni infezzjoni tal-HIV-1 fl-adulti u l-adolesxenti** li jiżnu mill-inqas 35 kg li għandhom riskju akbar li jiġu nfettati bl-HIV-1. Dan jissejjaħ *profilassi qabel l-esponiment (PrEP, pre-exposure prophylaxis)*. Dan għandu jintuża flimkien ma' prattiki ta' sess aktar sikur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Yeytuo

M'għandekx tirċievi Yeytuo

- Jekk inti **allergiku** għal lenacapavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk **ma tafx jekk għandekx l-HIV**. **Trid tiġi ttestjat** biex tiżgura li m'għandekx l-HIV diġà qabel ma tibda t-trattament b'Yeytuo. Yeytuo jista' jipprevjeni l-HIV biss jekk m'għandekx dan diġà.
- Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:
 - **rifampicin**, li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi
 - **carbamazepine, phenytoin**, li jintużaw biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), medicina li ġejja mill-ħxejjex użata għad-depressjoni u l-ansjetà

→ **M'għandekx tirċievi Yeytuo u għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **It-tehdid ta' Yeytuo wahdu jista' ma jwaqqfexx milli tiehu l-HIV. Hu miżuri addizzjonali biex tgħin tipprevjeni l-HIV waqt li tkun qed tirċievi Yeytuo**
 - Dejjem ipprattika sess aktar sikur. Uża kondoms biex tnaqqas il-kuntatt ma' semen, fluwidi vaginali, jew demm.
 - M'għandekx taqsam ma' ħaddiehor jew terġa' tuża labar jew tagħmir iehor għall-ghoti ta' injezzjoni jew medicina.
 - Aghmel testijiet għal infezzjonijiet trażmessi sesswalment oħra bħal syphilis u gonorrhoea. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha aktar faċli biex tiġi infettat bl-HIV.
- **Aghmel test għall-HIV** meta jgħidlek it-tabib jew l-infermier tiegħek. Trid tagħmel testijiet qabel ma tibda Yeytuo u qabel kull injezzjoni biex tiżgura li tibqa' negattiv għall-HIV waqt li tkun qed tirċievi din il-medicina.
- **Żomm l-appuntamenti kollha tiegħek** biex tirċievi l-injezzjonijiet tiegħek ta' Yeytuo fil-hin. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf l-injezzjonijiet: jekk tieqaf, ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV jista' jiżdied. Jekk tieqaf, jew taqbez l-injezzjonijiet skedati tiegħek, jista' jkollok bżonn tiehu medicini oħra jew prekawzjonijiet biex tnaqqas ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV, u tista' tiżviluppa rezistenza virali.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk taħseb li ġejt infettat bl-HIV. Jistgħu jitolbuk tagħmel aktar testijiet biex jiżguraw li xorta m'għandekx l-HIV.
- Jekk ikollok marda li tixbah l-influenza, dan jista' jfisser li riċentement ġejt infettat bl-HIV. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-HIV:
 - għeja
 - deni
 - uġiġh fil-gogi jew fil-muskoli
 - uġiġh ta' ras
 - rimettar jew dijarea
 - raxx
 - għaraq matul il-lejl
 - glandoli limfatiċi minfuhin fl-għonq jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq (groin)

➔ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar kwalunkwe marda li tixbah l-influenza**, kemm fix-xahar ta' qabel tibda Yeytuo, jew fi kwalunkwe żmien waqt li tkun qed tiehu Yeytuo.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar kif tipprevjeni li jkollok l-HIV.

- **Yeytuo injezzjoni huwa medicina li taħdem fit-tul**
Jekk twaqqaf l-injezzjonijiet ta' Yeytuo, lenacapavir (is-sustanza attiva f'Yeytuo) jista' jibqa' fil-ġisem tiegħek għal sena jew aktar wara l-aħħar injezzjoni tiegħek, **iżda l-ammont f'għismek jista' jkun wisq baxx biex jipproteġik milli jkollok l-HIV.**

- **Reazzjonijiet fejn jiġi injettat Yeytuo**

➔ Tista' ssehh massa jew għoqda iebsa fis-sit tal-injezzjoni. F'xi każijiet, għoqiedi bħal dawn ikunu ilhom għal aktar minn sena u f'xi każijiet jistgħu ma jgħaddux. Jekk din ma tkunx għaddiet sa żmien l-injezzjoni li jmiss, avża lit-tabib tiegħek. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil persuni li jiżnu inqas minn 35 kg għax ma gietx studjata f'dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Yeytuo

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Yeytuo jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. Dan jista' jwaqqaf lil Yeytuo jew mediċini oħrajn milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jiggrava l-effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jkollhom bżonn jaġġustaw id-doża tiegħek jew jiċċekkjaw il-livelli tad-demm tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittieħdu ma' Yeytuo:

- **rifampicin**, li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali, bhat-tuberkulożi
- **carbamazepine, phenytoin**, li jintużaw biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex użata għad-depressjoni u l-ansjetà

→ Jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, **m'għandekx tircievi Yeytuo injezzjoni u għandek tghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament.**

Tkellem mat-tabib jew mal-infermier tiegħek speċjalment jekk qed tieħu:

- mediċini li jintużaw għat-trattament ta' xi infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, bhat-tuberkulożi, li fihom:
 - rifabutin jew rifapentine
- mediċini kontra l-konvulżjonijiet li jintużaw biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu l-aċċessjonijiet, li fihom:
 - oxcarbazepine jew phenobarbital
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-emigranja, li fihom:
 - dihydroergotamine jew ergotamine
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-impotenza u l-pressjoni pulmonari għolja, li fihom:
 - sildenafil jew tadalafil
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-impotenza, li fihom:
 - vardenafil
- kortikosteroidi (magħrufa wkoll bħala "steroidi") meħuda mill-ħalq jew mogħtija permezz ta' injezzjoni li jintużaw biex jittrattaw l-allergiji, mard infjammatorju tal-musrana, u mard ieħor li jinvolvi infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek, li fihom:
 - dexamethasone jew hydrocortisone/cortisone
- mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol, li fihom:
 - lovastatin jew simvastatin
- sustanzi kontra l-arritmija li jintużaw biex jittrattaw problemi tal-qalb, li fihom:
 - digoxin
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod, li fihom:
 - midazolam jew triazolam
- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jintużaw biex jipprevjenu u jittrattaw emboli tad-demm, li fihom:
 - rivaroxaban, dabigatran jew edoxaban

→ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini jew jekk tibda tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini waqt li tkun qed tircievi Yeytuo.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Yeytuo huwa mediċina li tahdem fit-tul. Jekk wara li tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek tiddeċiedi li tieqaf tieħu din il-mediċina, għandek tkun taf li livelli baxxi ta' lenacapavir jistgħu jibqgħu fis-sistema tiegħek għal hafna xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek. Xi mediċini oħra jistgħu jiġu affettwati mil-livelli baxxi ta' lenacapavir fis-sistema tiegħek jekk teħodhom fi żmien 9 xhur wara

l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Yeytuo. Għandek tiċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk dawn il-medicini humiex siguri għalik biex tehodhom wara li twaqqaf Yeytuo.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-infermier jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib jew mal-infermier tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Yeytuo mhux mistenni li jkollu xi effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Yeytuo fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull injezzjoni, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif jinghata Yeytuo

Irid ikollok riżultat negattiv għat-test tal-HIV qabel ma tibda Yeytuo u qabel kull injezzjoni.

Inti ser tieħu l-pilloli mill-ħalq u t-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk injezzjonijiet taħt il-ġilda meta tibda Yeytuo. Wara dan, ser tirċievi injezzjonijiet kull 6 xhur.

Jum 1:

- **Żewġ pilloli** meħuda mill-ħalq. Dawn jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- **Żewġ injezzjonijiet** mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Iż-żewġ injezzjonijiet ser jinghataw fl-istess hin mill-inqas 5 centimetri 'l bogħod minn xulxin u jistgħu jinghataw fl-addome (fiż-żaqq) jew fil-koxxa.

Jum 2:

- **Żewġ pilloli** meħuda mill-ħalq, bħal hawn fuq.

Kull 6 xhur:

- **Żewġ injezzjonijiet** mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek, bħal hawn fuq.

Jekk issib diffikultà biex tibla' l-pillola sħiħa, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola waħda wara l-oħra biex tieħu d-doża sħiħa. Taħżinx il-pillola maqsuma.

Huwa importanti li żżomm l-appuntamenti skedati tiegħek kull 6 xhur (26 ġimgħa) biex tirċievi l-injezzjonijiet tiegħek ta' Yeytuo. Dan ser ikompli jgħin jipproteġik milli tieħu l-HIV.

- Skeda l-appuntament tiegħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek biex tiżgura li tirċievi l-injezzjonijiet li jkun imiss tiegħek fil-hin.
- Trid tirċievi l-injezzjonijiet li jkun imiss tiegħek fi żmien 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni tiegħek.

Jekk tinghata Yeytuo injezzjoni aktar milli suppost

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk din il-medicina, għalhekk mhux probabbli li tinghata aktar milli suppost. Jekk qed tinkwieta dwar dan, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk taqbeż appuntament għall-injezzjoni ta' Yeytuo

- Jekk taħseb li mhux ser tkun tista' tmur għal appuntament għall-injezzjonijiet tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun biex tiddiskuti l-għażliet tiegħek. Jekk ikollok bżonn tipposponi appuntament skedat għall-injezzjoni, hemm l-għażla li minflok tiehu Yeytuo pilloli b'mod temporanju.
- **L-użu ta' Yeytuo pilloli jekk ikollok bżonn tipposponi appuntament għall-injezzjoni**
 - **Hu pillola waħda mill-halq, kull 7 ijiem sakemm jitkomplew l-injezzjonijiet tiegħek.** Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
 - Huwa importanti li tkompli Yeytuo skont kif jirrakkomandaw it-tabib jew l-infermier tiegħek.

Jekk taqbeż doża jew tirremetti l-pilloli, aqra l-fuljett ta' tagħrif għal Yeytuo pilloli biex tara x'għandek tagħmel.

Tiqafx tircievi Yeytuo injezzjonijiet mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek
Kompli rċievi l-injezzjonijiet ta' Yeytuo sakemm jirrakkomandaw it-tabib jew l-infermier tiegħek. Tiqafx hlief jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek jagħtuk parir biex tagħmel dan. Jekk taqbeż injezzjonijiet jew pilloli ta' Yeytuo, jiżdied ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- **Reazzjonijiet fejn jiġi injezzjoni ta' Yeytuo**
Is-sintomi jistgħu jinkludu:
 - massa jew għoqda iebes, li jistgħu jiehdu aktar żmien biex jgħaddu minn reazzjonijiet oħra fis-sit tal-injezzjoni jew jistgħu ma jgħaddux
 - uġiġ u skumdità
 - reazzjoni infjammatorja bħal ħmura, ħakk, u nefha
 - ġerha miftuħa fuq il-ġilda

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Yeytuo

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Yeytuo

Is-sustanza attiva hi lenacapavir. Kull kunjett li jintuża darba fih 463.5 mg ta' lenacapavir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Macrogol (E1521), ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Yeytuo u l-kontenut tal-pakkett

Yeytuo soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) huwa soluzzjoni ċara, ta' lewn isfar għal kannella minghajr frak viżibbli. Yeytuo huwa disponibbli f'żewġ kunjetti tal-ħġieġ, li kull wieħed fih 1.5 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Dawn il-kunjetti huma inklużi f'kitt għall-injezzjoni li fih ukoll 2 labriet għall-ġbid (li jippermettu lit-tabib tiegħek jew lill-infermier jiġbdu Yeytuo mill-kunjett), 2 siringi li jintremew wara l-użu u 2 labriet għall-injezzjoni.

Il-kitt għall-injezzjoni fih labar għall-ġbid li jistgħu jiġu pprovduti bi protezzjoni għas-sigurtà jew minghajrha. Il-preżenza jew in-nuqqas ta' protezzjoni għas-sigurtà ma jibdlux il-mod kif tiġi ppreparata l-injezzjoni ta' Yeytuo.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss

**Istruzzjonijiet dwar l-Użu - Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
(labra għall-ġbid mingħajr protezzjoni għas-sigurtà)**

Kull pakkett fi

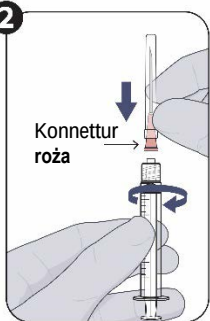
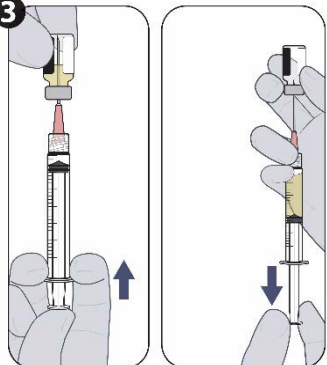
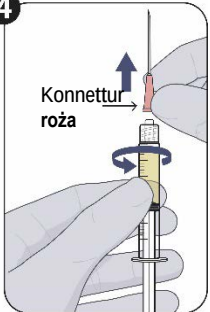
2 x kunjetti	
2 x siringi	
2 x labriet għall-ġbid ta' 18G, 40 mm	
2 x labriet għall-injezzjoni ta' 22G, 13 mm	

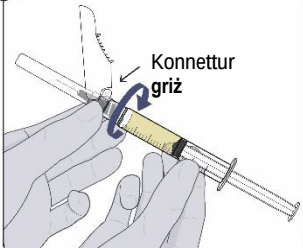
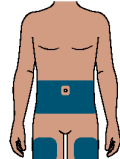
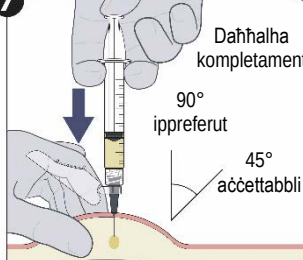
Il-komponenti kollha huma għal użu ta' darba biss.

Doża shiha tehtieg **żewġ injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 1.5 mL**. Il-labra ta' 18G hija **għall-ġbid tal-mediċina biss**.

Kun żgur li:

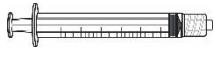
- Il-kunjett fi **soluzzjoni ta' lewn isfar sa kannella mingħajr frak**
- Il-kontenut **m'għandux hsara**
- Il-prodott **mhuwiex skadut**

1. Ipprepara l-Kunjett	
	Nehhi l-ghatu.
	Naddaf it-tapp tal-kunjett b'imselha bl-alkohol.
2. Wahhal il-Labra għall-Ġbid ta' 18G mas-Siringa	
	
3. Imla s-Siringa	
	• Injetta 1.5 mL ta' arja fil-kunjett. • Iġbed il-kontenut kollu.
4. Aqla' l-Labra għall-Ġbid ta' 18G minn mas-Siringa	
	

5. Arma l-Labra għall-Injezzjoni ta' 22 G mas-Siringa, Nehhi l-Bżieżaq tal-Arja, u Pprajmja għal 1.5 mL 5 	
6. Aghżel u Naddaf Sit tal-Injezzjoni 6 ● = Għażliet għas-sit tal-injezzjoni (mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra) 	Għażliet għas-sit tal-injezzjoni (mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra)
7. Injetta 1.5 mL ta' Yeytuo taht il-ġilda 7 	
8. Agħti t-Tieni Injezzjoni 8  Irrepeti l-passi għat-tieni injezzjoni mill-inqas 5 cm 'il bogħod mill-ewwel sit tal-injezzjoni	

**Istruzzjonijiet għall-Użu - Yeytuo 464 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
(labra għall-ġbid bi protezzjoni għas-sigurtà)**

Kull pakkett fih

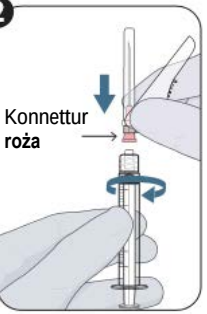
2 x kunjetti	
2 x siringi	
2 x labriet għall-ġbid ta' 18G, 40 mm	
2 x labriet għall-injezzjoni ta' 22G, 13 mm	

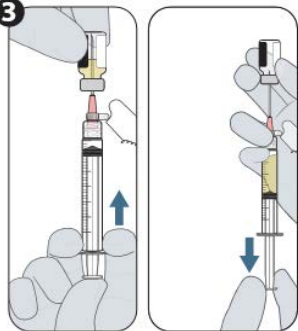
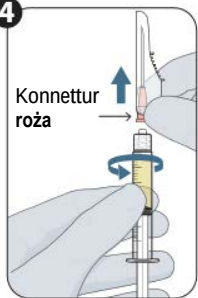
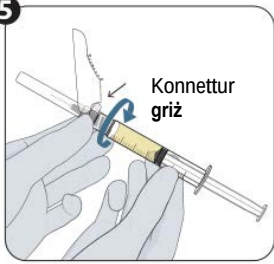
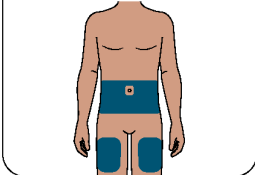
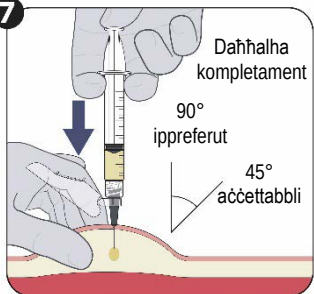
Il-komponenti kollha huma għal użu ta' darba biss.

Doża shiha tehtieg **żewġ injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 1.5 mL**. Il-labra ta' 18G hija **għall-ġbid tal-mediċina biss**.

Kun żgur li:

- Il-kunjett fih **soluzzjoni ta' lewn isfar sa kannella** mingħajr **frak**
- Il-kontenut **m'għandux** **hsara**
- Il-prodott **mhuwiex** **skadut**

1. Ipprepara l-Kunjett	
	Nehhi l-ghatu.
	Naddaf it-tapp tal-kunjett b'imselha bl-alkoħol.
2. Wahhal il-Labra għall-Ġbid ta' 18G mas-Siringa	
	

3. Imla s-Siringa 	• Injetta 1.5 mL ta' arja fil-kunjett. • Igbed il-kontenut kollu.
4. Aqla' l-Labra għall-Ġbid ta' 18G minn mas-Siringa 	
5. Arma l-Labra għall-Injezzjoni ta' 22 G mas-Siringa, Nehhi l-Bżieżaq tal-Arja, u Pprajmja għal 1.5 mL 	
6. Aghżel u Naddaf Sit tal-Injezzjoni 6 ● = Għażliet għas-sit tal-injezzjoni (mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra) 	Għażliet għas-sit tal-injezzjoni (mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra)
7. Injetta 1.5 mL ta' Yeytuo taht il-ġilda 	

8. Agħti t-Tieni Injezzjoni

8



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Yeytuo 300 mg pilloli miksija b'rita lenacapavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yeytuo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Yeytuo
3. Kif għandek tiegħu Yeytuo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Yeytuo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Yeytuo u għalxiex jintuża

Yeytuo fih is-sustanza attiva lenacapavir. Din hija medicina antiretrovirali li taħdem fit-tul magħrufa bħala inibitur tal-kapsid. Lenacapavir, is-sustanza attiva f'Yeytuo, jehel mal-proteini tas-saff ta' barra tal-virus tal-HIV-1, u jfixkel il-hila tiegħu li jimmultiplika u jinfirex.

Yeytuo jintuża biex jgħin **jipprevjeni infezzjoni tal-HIV-1 fl-adulti u l-adolesxenti** li jiżnu mill-inqas 35 kg li għandhom riskju akbar li jiġu nfettati bl-HIV-1. Dan jissejjaħ *profilassi qabel l-esponiment (PrEP, pre-exposure prophylaxis)*. Dan għandu jintuża flimkien ma' prattiki ta' sess aktar sikur.

It-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tiegħu l-pilloli ta' Yeytuo meta tingħata injezzjonijiet ta' Yeytuo għall-ewwel darba.

Jekk qed tingħata injezzjonijiet ta' Yeytuo, ižda qed tippjana li taqbez l-injezzjonijiet skedati tiegħek ta' Yeytuo, tista' tiegħu Yeytuo pilloli minflok, sakemm tkun tista' terġa' tircievi l-injezzjonijiet (ara sezzjoni 3).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Yeytuo

Tihux Yeytuo

- Jekk inti **allergiku** għal lenacapavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk **ma tafx jekk għandekx l-HIV**. **Trid tiġi ttestjat** biex tiżgura li m'għandekx l-HIV diġà qabel ma tibda t-trattament b'Yeytuo. Yeytuo jista' jipprevjeni l-HIV biss jekk m'għandekx dan diġà.
- Jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-medicini:
 - **rifampicin**, li jintuża biex jitratta ċerti infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi
 - **carbamazepine, phenytoin**, li jintużaw biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), medicina li ġejja mill-ħxejjex użata għad-depressjoni u l-ansjetà

→ **Tihux Yeytuo u għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **It-tehid ta' Yeytuo waħdu jista' ma jwaqqfekx milli tiehu l-HIV. Hu miżuri addizzjonali biex tgħin tipprevjeni l-HIV waqt li tkun qed tircievi Yeytuo**
 - Dejjem ipprattika sess aktar sikur. Uża kondoms biex tnaqqas il-kuntatt ma' semen, fluwidi vaginali, jew demm.
 - M'għandekx taqsam ma' haddiehor jew terġa' tuża labar jew tagħmir ieħor għall-ghoti ta' injezzjoni jew mediċina.
 - Aghmel testijiet għal infezzjonijiet trażmessi sesswalment oħra bħal syphilis u gonorrhoea. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha aktar faċli biex tiġi infettat bl-HIV.
- **Aghmel test għall-HIV** meta jgħidlek it-tabib jew l-infermier tiegħek. Trid tagħmel testijiet qabel ma tibda Yeytuo u qabel kull injezzjoni biex tiżgura li tibqa' negattiv għall-HIV waqt li tkun qed tircievi din il-mediċina.
- **Żomm l-appuntamenti kollha tiegħek** biex tircievi l-injezzjonijiet tiegħek ta' Yeytuo fil-hin. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf l-injezzjonijiet: jekk tieqaf, ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV jista' jiżdied. Jekk tieqaf, jew taqbez l-injezzjonijiet skedati tiegħek, jista' jkollok bżonn tiehu mediċini oħra jew prekawzjonijiet biex tnaqqas ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV, u tista' tiżviluppa reżistenza virali.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk taħseb li ġejt infettat bl-HIV. Jistgħu jitolbuk tagħmel aktar testijiet biex jiżguraw li xorta m'għandekx l-HIV.
- Jekk ikollok marda li tixbah l-influwenza, dan jista' jfisser li riċentement ġejt infettat bl-HIV. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-HIV:
 - għeja
 - deni
 - uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli
 - uġiġh ta' ras
 - rimettar jew dijarea
 - raxx
 - għaraq matul il-lejl
 - glandoli limfatiċi minfuhin fl-għonq jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq (groin).

→ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar kwalunkwe marda li tixbah l-influwenza, kemm fix-xahar ta' qabel tibda Yeytuo, jew fi kwalunkwe żmien waqt li tkun qed tiehu Yeytuo.**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar kif tipprevjeni li jkollok l-HIV.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil persuni li jiżnu inqas minn 35 kg għax ma gietx studjata f'dawn l-individwi.

Mediċini oħra u Yeytuo

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Yeytuo jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. Dan jista' jwaqqaf lil Yeytuo jew mediċini oħrajn milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jiggrava l-effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jkollhom bżonn jaġġustaw id-doża tiegħek jew jiċċekkjaw il-livelli tad-demm tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittiehdu ma' Yeytuo:

- **rifampicin**, li jintuża biex jittratta ċerti infezzjonijiet batterjali, bħat-tuberkulożi
- **carbamazepine, phenytoin**, li jintużaw biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-hxejjex użata għad-depressjoni u l-ansjetà

→ Jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, **tiħux Yeytuo u għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament.**

Tkellem mat-tabib jew mal-infermier tiegħek speċjalment jekk qed tiehu:

- mediċini li jintużaw għat-trattament ta' xi infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, bħat-tuberkulożi, li fihom:
 - rifabutin jew rifapentine
- mediċini kontra l-konvulżjonijiet li jintużaw biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu l-aċċessjonijiet, li fihom:
 - oxcarbazepine jew phenobarbital
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-emigranja, li fihom:
 - dihydroergotamine jew ergotamine
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-impotenza u l-pressjoni pulmonari għolja, li fihom:
 - sildenafil jew tadalafil
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-impotenza, li fihom:
 - vardenafil
- kortikosteroidi (magħrufa wkoll bħala "steroidi") meħuda mill-ħalq jew mogħtija permezz ta' injezzjoni li jintużaw biex jittrattaw l-allergiji, mard infjammatorju tal-musrana, u mard ieħor li jinvolvi infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek, li fihom:
 - dexamethasone jew hydrocortisone/cortisone
- mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol, li fihom:
 - lovastatin jew simvastatin
- sustanzi kontra l-aritmija li jintużaw biex jittrattaw problemi tal-qalb, li fihom:
 - digoxin
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod, li fihom:
 - midazolam jew triazolam
- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jintużaw biex jipprevjenu u jittrattaw emboli tad-demm, li fihom:
 - rivaroxaban, dabigatran jew edoxaban

→ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini jew jekk tibda tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini waqt li tkun qed tirċievi Yeytuo.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-infermier jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib jew mal-infermier tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Yeytuo mhux mistenni li jkollu xi effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Yeytuo fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif ghandek tiehu Yeytuo

Irid ikollok riżultat negattiv għat-test tal-HIV qabel ma tibda Yeytuo u qabel kull injezzjoni.

Inti ser tiehu l-pilloli mill-halq u t-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk injezzjonijiet taħt il-ġilda meta tibda Yeytuo. Wara dan ser tirċievi injezzjonijiet kull 6 xhur.

Jum 1:

- **Żewġ pilloli** mehuda mill-halq. Dawn jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- **Żewġ injezzjonijiet** mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Iż-żewġ injezzjonijiet ser jingħataw fl-istess hin mill-inqas 5 centimetri 'l bogħod minn xulxin u jistgħu jingħataw fl-addome (fiż-żaq) jew fil-koxxa.

Jum 2:

- **Żewġ pilloli** mehuda mill-halq, bħal hawn fuq.

Kull 6 xhur:

- **Żewġ injezzjonijiet** mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek, bħal hawn fuq.

Jekk issib diffikultà biex tibla' l-pillola shiha, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola waħda wara l-oħra biex tiehu d-doża shiha. Taħzinx il-pillola maqsuma.

Huwa importanti li tmur għall-appuntamenti ppjanati tiegħek kull 6 xhur (26 ġimgħa) biex tirċievi l-injezzjonijiet tiegħek ta' Yeytuo. Dan ser ikompli jgħin jipproteġik milli tiehu l-HIV.

- Skeda l-appuntament tiegħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek biex tiżgura li tirċievi l-injezzjonijiet li jkun imiss tiegħek fil-hin.
- Trid tirċievi l-injezzjonijiet li jkun imiss tiegħek fi żmien 28 ġimgħa mill-aħħar injezzjoni tiegħek.

Jekk tiehu Yeytuo aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatament għal parir. Jekk tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' Yeytuo, tista' tkun f'riskju akbar ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli).

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' Yeytuo pilloli.

Jekk tinsa tiehu l-pilloli tiegħek, ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatament.

Jekk tirremetti fi żmien 3 sigħat wara li tiehu l-pilloli ta' Yeytuo, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament u hu żewġ pilloli oħra. Jekk tirremetti aktar minn 3 sigħat wara li tiehu Yeytuo m'għandekx bżonn tiehu aktar pilloli qabel il-pilloli jew l-injezzjoni skedati li jkun imiss.

Jekk taqbeż appuntament għall-injezzjoni ta' Yeytuo

- Jekk taħseb li mhux ser tkun tista' tmur għal appuntament għall-injezzjonijiet tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun biex tiddiskuti l-għażliet tiegħek. Jekk ikollok bżonn taqbeż appuntament skedat għall-injezzjoni, hemm l-għażla li minflok tiehu Yeytuo pilloli b'mod temporanju.

- **L-użu ta' Yeytuo pilloli jekk ikollok bżonn taqbeż appuntament għall-injezzjoni**
 - **Hu pillola waħda mill-halq, kull 7 ijiem sakemm jtkomplew l-injezzjonijiet tiegħek.** Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
 - Huwa importanti li tkompli Yeytuo skont kif jirrakkomandaw it-tabib jew l-infermier tiegħek.

Tiqafx tiegħu Yeytuo mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Hu Yeytuo sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tiqafx hliet jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir biex tagħmel dan. Jekk taqbeż injezzjonijiet jew pilloli ta' Yeytuo, jiżdied ir-riskju tiegħek li tiegħu l-HIV.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.**

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Yeytuo

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna u tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Yeytuo

Is-sustanza attiva hi lenacapavir. Kull pillola fiha lenacapavir sodium ekwivalenti għal 300 mg lenacapavir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), copovidone, magnesium stearate (E572), poloxamer (ara sezzjoni 2, *Yeytuo fih sodium*).

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172), iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Yeytuo u l-kontenut tal-pakkett

Yeytuo pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita ta' lewn beige, forma ta' kapsula, imnaqqxa b'“GSI” fuq naha wahda tal-pillola u “62L” fuq in-naha l-oħra tal-pillola. Yeytuo huwa disponibbli fi fliexken ta' 4 pilloli. Kull flixkun fih dessikant tal-ġell tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin jipproteġi l-pilloli tiegħek. Id-dessikant tal-ġell tas-silika jinsab f'pakkett separat u m'għandux jinbela'.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-KUMMERĊJALIZZAZZJONI PREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **sena wahda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irreveda d-*data* sottomessa mid-Detentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjonijiet terapewtiċi jgħibu magħhom benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.